

# 能量代谢信号通路在肥胖机制中的研究进展

艾尔夏提·热合曼江<sup>1</sup>, 艾克拜尔·艾力<sup>2,3\*</sup>, 克力木·阿不都热依木<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆维吾尔自治区人民医院微创、疝和腹壁外科, 新疆 乌鲁木齐

<sup>3</sup>新疆维吾尔自治区人民医院普外微创研究所, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月25日; 录用日期: 2024年3月19日; 发布日期: 2024年3月25日

## 摘要

全球因肥胖为基础的疾病日益增多, 然而, 人类肥胖和代谢综合征的根本原因是能量代谢的异常摄入或消耗导致的。而由肥胖基因编码的AMPK、瘦素、胃饥饿素等介导的信号通路有望开启治疗肥胖的新篇章。本文现就近年能量代谢信号通路在肥胖症的研究发展作一综述。

## 关键词

肥胖症, 能量代谢, AMPK, 瘦素

# Research Progress of Energy Metabolism Signaling Pathway in the Mechanism of Obesity

Aierxiaty·Rehemanjiang<sup>1</sup>, Akbaer·Ali<sup>2,3\*</sup>, Kelimu·Abudu Reimu<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Minimally Invasive, Hernia and Abdominal Wall Surgery, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

<sup>3</sup>Minimally Invasive Research Institute, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 25<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 19<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 25<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Obesity-based diseases are increasing worldwide, however, the root cause of human obesity and metabolic syndrome is caused by the abnormal intake or consumption of energy metabolism. The

\*通讯作者。

文章引用: 艾尔夏提·热合曼江, 艾克拜尔·艾力, 克力木·阿不都热依木. 能量代谢信号通路在肥胖机制中的研究进展 [J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1214-1221. DOI: 10.12677/acm.2024.143831

signaling pathways mediated by AMPK, leptin and ghrelin encoded by obesity genes are expected to open a new chapter in the treatment of obesity. This paper reviews the development of energy metabolism signaling in obesity.

## Keywords

Obesity, Energy Metabolism, AMPK, Leptin

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着人们生活质量的提高,肥胖趋势越来越年轻化,在中国肥胖的发病率在突飞猛进的上升,在近期的《The Lancet》报告中显示,中国成为全世界肥胖人口最多的国家,其肥胖患者总人数已经超过 9000 万[1]。肥胖症可能会对人的健康造成非常大的危害,因为它可能使人的身体脂肪堆积得过多,分布不均,从而影响糖、脂肪和尿酸的代谢,进而增加心脑血管疾病、糖尿病等疾病的发病率和死亡率[2]。为了保持身体健康,人类的身体需要备有一套完善的能量代谢系统,通过摄入食物来获得必需的能量,同时也会把这些能量用于支撑身体的活动,以保证身体的健康。这套系统具有复杂的调节机制,可以有效地控制身体的能量摄入与消耗,以保证身体的健康状况,从而维持身体的健康状态。认识肥胖的发病机制并如何正确控制肥胖的发展成为当今世界的一大难题。多年来,人们对 AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)信号通路,对能量代谢和其他相关激素如瘦素(Leptin)、胃饥饿素(Ghrelin)等激素的认识持续加深,同时也为肥胖在当今世界的发展趋势指明了崭新方向[3]。

## 2. 肥胖与能量代谢

### 2.1. 能量摄入介导的平衡机制

人类通过摄入各种物质来获取能量,这些能量被转化成高能分子,然后在基本的生理机制、生活活动以及产生热量的过程中被消耗掉。当人类维持一种健康的饮食习惯,其能量摄入和消耗之间便可以达到一种均衡。在肥胖小鼠中观察到,从营养物质中获取能量的能力更强,这似乎与基因编码酶的存在有关[4]。然而,一旦能量摄入超出了需求,大部分的能量将被转变为脂肪,而少部分的能量将被用作蛋白质的生长和发育,也可以通过发酵的方式释放出来,从而改变身体的健康状况[5]。从根本上来讲,肥胖的形成与人们的能量摄入(positive energy balance)有关。研究表明,维持一个积极的能量摄入水平可以有效地减少体重,从而避免肥胖的发生[6]。

控制食物摄入的两个主要系统通常被称为稳态和享乐途径;当身体缺乏必要的能量,自身的平衡机制便会被激活,从而影响其饮食习惯。多种内在和外在因素共同调节着人体的饮食习惯,这些因素包括营养物质的摄取、胃肠激素(gastro-intestinal hormones)、胰岛素、瘦素以及迷走神经的调节,它们共同构成了人体的饮食行为[7]。同时也可通过调节食物摄入的奖励和动机方面,享乐系统可以在相对能量不足期间支持能量稳态,但也可以在相对能源充足期间适当控制食物的摄入,当享乐和稳态调节系统失衡时,肥胖可能会发展[8]。

神经递质(Neurotransmitters)对于人们的饮食和行为习惯的影响极其重大,而血清素(serotonin),即 5-

羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 则是一种尤其关键的神经递质, 它可以帮助人们更好地控制自己的饮食行为, 从而影响人们的健康状况。它可以影响血清素的水平, 从而降低食物摄入的正向反应, 从而导致过度消耗, 最终引发肥胖[9]。血清素在脑干的缝核中产生, 并通过向稳态和享乐调节系统的多个脑区域的投射参与食物摄入的调节[10]。大多数可用的证据都指向一种模型, 其中血清素信号的增加与食物摄入量的减少有关, 反之, 血清素信号的减少导致吞食过度和体重增加[6]。所以, 血清素对食物摄入量的影响被认为是一把双刃剑。据一些研究表明, 肥胖者的暴饮暴食可能是由于他们对食物的过度期待所导致的, 这一理论也支持了奖励不愉快假说[6]。研究发现, 当肥胖者接触到食物的外观或口感时, 他们的大脑中的奖赏系统会变得更加活跃[11]。研究表明, 当肥胖受试者接触到食物的味道或颜色时, 他们的大脑奖赏系统的神经元活动会增强, 这将导致他们更加渴望获得奖励, 而对奖励的期望则会减弱[12]。研究表明, 肥胖人群的纹状体多巴胺释放受到影响, 从而削弱了多巴胺能信号, 从而导致他们更加渴望获得食物, 而这种渴望往往会超出自我能量平衡, 从而使他们无法获得足够的奖赏[13]。总的来说, 这些数据与纹状体多巴胺信号减少可能会导致人们在补偿中过量进食的假设一致[14]。

肠道激素是由肠道内分泌细胞分泌的一类化学物质, 它们在调节消化系统功能、能量平衡和代谢等方面发挥着重要作用。主要包括胃泌素(Gastrin)、胆囊收缩素(Cholecystokinin, CCK)、高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)、生长素(Ghrelin)、瘦素、胰岛素(Insulin)等对血糖代谢起着关键的调节作用。这些肠道激素通过与靶细胞上的特定受体结合, 引发一系列生理反应, 影响消化、吸收、血糖调节、食欲和能量代谢等过程。它们的平衡和正常分泌对于维持身体的健康和代谢稳态非常重要。

肥胖可能与多种胃肠道激素的调节有关, 例如 YY 肽、饥饿素、胃泌酸调节素(oxyntomodulin)、缩胆囊素(cholecystokinin)和胰多肽(pancreatic polypeptide), 这些激素可能会影响人体的生理功能[15]。肠道激素被广泛认为是调节胃肠动力和消化功能的关键因素, 它不仅可以促进全身代谢, 还能够调节食物摄入, 从而有效地维持身体能量的平衡[16]。厌食性肠激素是响应食物摄入或营养暴露而分泌的, 除其他外, 还参与消化、胰岛素分泌和消化后代谢以及饱腹感, 肥胖人群的膳食摄入与厌食激素的活动延迟、减少或减弱有关, 继而导致肥胖的发生[17]。

## 2.2. 能量消耗介导的平衡机制

能量消耗(EE)由三个组成部分组成: 静息代谢率(RMR)、活动相关能量消耗(AEE)和饮食诱导的产热(DIT) [18]。休息时个体的新陈代谢被称为 RMR, 即维持重要身体功能(如温度、循环、呼吸和细胞生长)所需的能量。RMR 是 EE 的基础, 在长期坐着的成年人中, 它的比例可能高达 60%~75%; 但是, 不同的性别、年龄、个体差异、去脂体重以及遗传因素也会对 rmr 的比例产生不同的影响。AEE 可分为运动活动产热(EAT)和非运动活动产热量(NEAT) [19]。AEE 可分为运动活动产热(EAT)和非运动活动产热量(NEAT) [6]。通常, EAT 对每日总 EE 的贡献可忽略不计, 而 NEAT 占主导地位。NEAT 是指非运动类的所有体育活动中的 EE, 如职业 EE 和休闲时间体育活动。研究表明, 个人之间的热量摄入水平存在显著的差异, 两个体型相近的个人的摄入量差距高达 2000 千卡/天, 而长期居住于城市或者从事办公室工作的人群, 他们的非运动活动摄入量更低, 从而增加了正能量摄入, 并且有助于减轻肥胖的风险[20]。研究结果表明, Verga [17]等的研究发现, 肥胖者(BMI = 34)以及患有慢性疾病的肥胖者(BMI = 50)的 REE 水平明显高于正常人群, 虽然肥胖者的脂肪含量通常会随着体重的增加而增加, 但是在 RMR 值的校正中, 这种情况并不明显。此外, 即使不考虑体重, 肥胖者的 EAT 也会显著增加。研究表明, 每周看电视时间超过 1 h 的人群中, 肥胖的比例大约为 5%, 而每周看电视时间低于 5 h 的人群中, 肥胖的比例则要小得多[21]。然而, 经过深入的研究, 我们发现, RMR 和 DIT 的调整不一定会引发肥胖, 相反, 降低这两个指标可能会使人们的体重增加。DIT 可以被视为一种重要的生理机制, 它可以帮助人们更好地控

制体内的能量平衡,也可以帮助人们更有效地利用食物,从而提高人体的健康水平,并且可以帮助人们更好地控制体内的能量消耗 5%~15% [18]。食物的烹饪方式、营养成分以及对热的反应都会对人体的体内代谢产生重大影响,而这些因素的作用尤为重要。

### 3. 能量代谢信号通路

#### 3.1. AMPK 信号通路对摄食的调节

当机体处于摄食、饥饿、能量营养素等状态时也受 AMPK 信号通路的调节,其作用机制是由下丘脑的摄食中枢受相关激素和生物活性因子的调节后,通过影响机体摄入量的多少从而达到肥胖或消瘦[22]。当缺血缺氧和葡萄糖缺乏时,AMP/ATP 水平会显著升高。此时,运动、瘦素和脂联素等物质可以激活 AMPK,从而促进葡萄糖载体(GLUT-1)的表达,进而提高血糖水平。此外,增加葡萄糖摄入量也可以激活磷酸果糖激酶,从而直接促进糖的酵解过程。AMPK 可以帮助线粒体呼吸链蛋白的表达,从而显著提升能量代谢,改善细胞的生物学功能,增加 ATP 的产生,从而改善生物体的生理功能[23] [24]。主要通过影响下丘脑内侧基底部中 DN-AMPK 和 CA-AMPK 的过表达来达到调节作用;NPY 和 AgRP 这两种神经肽能够显著减少其 mRNA 的表达,从而抑制食欲的发生,从而影响动物的健康状况。研究表明,通过增加 NPY、AgRP 和外侧下丘脑黑皮素激素 mRNA 的表达,可以调节下丘脑中的 AMPK 活性,从而达到厌食的目的[25]。然而,刺骨相关蛋白的作用却可以使 AMPK 活性提高,因此,AMPK 在厌食和致食信号中发挥着至关重要的作用,从而影响着食欲的发生和发展[26]。尽管越来越多的证据强调 AMPK 在下丘脑控制饱腹感和多食症发展中的作用,并暗示它是治疗药物降低体重的潜在靶点,但其参与抵抗肥胖的潜在机制尚不清楚[27]。

由于肥胖患者自身脂质代谢异常,体内合成远大于分解,从而使体内脂肪含量增加;AMPK 能够显著降低脂肪酸的产生,并且能够加速其被氧化,而乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)和羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶则能够发挥出更为重要的功能,它们的联合应用能够极大地调节脂质的代谢,进而增强身体的免疫力,从而达到更好的身心健康水平[28]。AMPK 是一种关键酶,它能够促进脂肪酸和胆固醇的生成,但同时也是胆固醇形成过程中的一个重要阻碍因素。通过激活 AMPK,可以促进肝脏中的磷酸化反应,从而减少肝脏中脂肪酸和胆固醇的产生,从而影响肝脏的健康[29]。同时,研究显示[30],缺乏 AMPK $\alpha$  亚基可能是导致肥胖的一个重要因素,这一点不容忽视。Villena 等的调查研究表明,敲除 AMPK $\alpha$  亚基的小鼠体重和脂肪积聚明显增加,这说明 AMPK $\alpha$  激活剂可能有助于治疗肥胖症,从而改善患者的生活质量和健康状况。

糖代谢是物质代谢的基础,葡萄糖稳态是糖异生和糖代谢保持平衡的结果,在超过 1/3 肥胖患者中糖代谢紊乱是不可避免的。其中 AMPK 激活剂能显著提高糖代谢率研究发现,AMPK 激活剂 PF-739 可以有效地改善组织和器官的代谢紊乱,它可以显著提高骨骼肌 ACC、Ser 1、TBC1D1 和 Ser 37 的磷酸化,通过提高葡萄糖的利用率,我们可以帮助小鼠恢复正常的血糖水平[31],此外, MK-87 也可以有效地改善型糖尿病恒河猴的血糖稳定性,这些都证实了 AMPK 激活剂的重要作用。然而,这种治疗方法也会带来一些不利影响,例如增加心脏糖原储备、诱发心脏肥大等[32]。在运动或 AMPK 激活剂的作用下, TBC1D1 可以被激活,而且这种激活必须依赖于胰岛素的刺激,通过蛋白质的共同调节, GLUT4 的转运功能得到了显著改善,使得骨骼肌更有效地吸收葡萄糖,并且更有效地抵抗氧化损伤[33]; GLUT4 被认为是骨骼肌和脂肪细胞中至关重要的葡萄糖运输载体蛋白,它们主要存在于细胞内的多个囊泡,占据了 90%以上的体积,发挥着重要的作用[34]。研究表明,中高强度的运动可以有效地激活或增加肥胖和型糖尿病患者骨骼肌 AMPK $\alpha$ 、 $\alpha 1/\alpha$  活性,但是会导致骨骼肌磷酸化水平的提升,从而降低健康受试者的骨骼肌功能[33]。



### 3.2. 瘦素介导的信号通路

瘦素是一种脂肪因子。通过重组瘦素目前可用于药理用途，同时取得了重要进展[35]。瘦素是由 *lep* 基因广泛表达产生。由白色脂肪组织分泌，作用于中央受体；它是一种跨膜蛋白，是通过与瘦素受体结合而发挥重要作用，该受体中的长瘦素受体亚型介导信号转导，并在下丘脑强烈表达。瘦素通过其对下丘脑的作用参与食欲控制和能量代谢。在非肥胖状态下，较高的瘦素水平通过神经内分泌变化导致食欲下降，但在肥胖期间，瘦素血浆水平缓慢升高，并伴有下丘脑抵抗[36]。当 *Lep* 与 *LepR-b* 结合，Janus 激酶就会被激活，并且通过对 *OB-Rb* 细胞内的三个重要酪氨酸残基 Tyr985、Tyr1077 以及 Tyr1138 的磷酸化，可以有效地改善其功能，从而提高其生物学性能。以此来激发多种下游信号蛋白，进而促进细胞的多种生理功能的发挥。Tyr985 开发出一种全新的酪氨酸磷酸酶非受体 11 型，即 SHP，经过磷酸化处理，它可以与 GRB 蛋白结合，激活下游的效应分子，并且 *mapk* 激酶可以活化丝裂原，这些激活物质可以被引导到细胞核，并且可以激活相关的转录子，从而实现基因表达的调控。当小鼠体重增加并且体内瘦素水平升高时，PTPN11 神经元会减少，这会导致交感神经激活受到抑制[37]。而 Tyr1138 招募 STAT3，瘦素受体相互作用主要激活 JAK-STAT3 信号转导途径，这是能量稳态的最重要调节器[38]；其中，STAT3 是与瘦素的厌食作用有关的最重要的信号分子。当 STAT3 受到刺激，它会二聚，并且会穿过细胞核，与许多不同的调控蛋白结合，这些蛋白可能会影响到许多不同的基因，包括阿片-促黑素细胞皮质素原 (POMC)、鼠相关肽 (AgRP)、神经肽 Y (NPY) 和细胞因子信号传导抑制因子-3 (SOCS3)。SOCS3 蛋白表达增加通过结合 *LRb-JAK* 复合物抑制瘦素信号传导。因此，SOCS3 在瘦素信号级联中构成一个抑制性反馈回路。除了这些途径外，瘦素还诱导下丘脑神经元 AMP 活化蛋白激酶活性显著降低，这是各种厌食激素和药物共同的信号途径[26]。研究表明，当机体内 *leptin* 水平达到一定程度，SOCS3 信号子便能够被诱导，进而阻止 *lep-Rleptin* 受体 (*lep-R*) JAK/STAT 的信号传导。这样，当机体缺乏 *leptin* 时，它就会产生抵抗，从而导致肥胖的发生，而肥胖又会进一步增强 *leptin* 的抵抗，最终形成一个恶性的循环[39]。

### 3.3. 胃饥饿素介导的信号通路

胃饥饿素 (Ghrelin) 是一种由胃底黏膜产生的神经肽，它可以作为一种内源性配体，来调节生长激素的释放[40]。Ghrelin 主要由胃底 P/D1 细胞和胰腺  $\epsilon$  细胞组成，其机制与体内平衡途径和食物奖赏途径的调节有关，说明 Ghrelin 对于提高饮食量起到了至关重要的作用[41]。Ghrelin 是唯一已知的促食欲或饥饿激素，主要在胃底产生。它的水平在禁食期间升高，其分泌可能由交感神经系统控制，并在餐后受到抑制，即响应营养摄入[42]。Ghrelin 刺激食欲，促进进餐，并参与调节长期能量平衡。空腹 Ghrelin 水平和 BMI 呈负相关，人类肥胖与餐后 Ghrelin 抑制降低相关[43]。AG 基因的酰基化可以显著地影响下丘脑弓形核的 GHS-R1a 受体，从而激活 AMPK，并通过 mTORC1/S6K1 的信号转导机制，将其转化为一种信号，从而发出一种促进食欲的信号，这种信号可以在下丘脑能量代谢有关神经元中发挥重要作用，从而促进食欲的发生和发展。促进 AgRP、NPY 以及  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的分泌，最终 NPY 可以影响突触后二级神经元的活性，GABA 通过调节 POMC 神经元的功能，能够显著提高食物的摄入量，同时还能够抑制黑皮质素的信号传导，从而达到调节身体功能的目的，从而实现了对食物的厌恶。由于 Ghrelin (DAG) 不能被血液透过膜层直接到达大脑，因此，采取药物措施来阻断辛酰基转移酶基因 (MBOAT4) 的表达，以及抑制其活性，可以有效地降低循环 DAG 的浓度，从而减少食欲，保持正常的 BM 水平[44]。综上所述，Ghrelin 是机体食欲、能量平衡和肥胖中的关键一环，今后将发展成为代谢疾病新的治疗靶点。

## 4. 总结与展望

当前，尽管已有大量研究致力于探索肥胖及其引发的慢性代谢性疾病的发病机制和治疗方法，但仍

有许多棘手的问题需要进一步深入研究。研究能量代谢以及与之相关的神经信号传导机制,可以更好地了解肥胖症的发病原因,从而大大改善治疗效果。未来的研究需要专注于识别特定肥胖相关的新途径,加大肥胖相关代谢疾病新疗法的开发力度。此外,还需要探索针对特定器官或组织在治疗肥胖相关代谢疾病方面的潜力。随着炎症在代谢疾病中的作用和机制的深入研究,以及新技术的不断进步,我们有望为肥胖相关的代谢疾病提供更多的治疗方案,从而开辟出一条全新的治疗之路。

## 参考文献

- [1] Chen, Y.J., Peng, Q., Yang, Y., *et al.* (2019) The Prevalence and Increasing Trends of Overweight, General Obesity, and Abdominal Obesity among Chinese Adults: A Repeated Cross-Sectional Study. *BMC Public Health*, **19**, Article No. 1293. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7633-0>
- [2] Münzberg, H. and Jr Myers, M.G. (2005) Molecular and Anatomical Determinants of Central Leptin Resistance. *Nature Neuroscience*, **8**, 566-570. <https://doi.org/10.1038/nn1454>
- [3] 顾岩, 杨建军. 减重代谢外科胃袖状切除术附加手术的现状与未来[J]. 上海医学, 2021, 44(8): 566-570.
- [4] Sehgal, K. and Khanna, S. (2021) Gut Microbiota: A Target for Intervention in Obesity. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 1169-1179. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1963232>
- [5] Carneiro, I.P., Elliott, S.A., Siervo, M., *et al.* (2016) Is Obesity Associated with Altered Energy Expenditure? *Advances in Nutrition*, **7**, 476-487. <https://doi.org/10.3945/an.115.008755>
- [6] Oussaada, S.M., Van Galen, K.A., Cooman, M.I., *et al.* (2019) The Pathogenesis of Obesity. *Metabolism-Clinical and Experimental*, **92**, 26-36. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.012>
- [7] Lutter, M. and Nestler, E.J. (2009) Homeostatic and Hedonic Signals Interact in the Regulation of Food Intake. *The Journal of Nutrition*, **139**, 629-632. <https://doi.org/10.3945/jn.108.097618>
- [8] Ferrario, C.R., Labouèbe, G., Liu, S., *et al.* (2016) Homeostasis Meets Motivation in the Battle to Control Food Intake. *Journal of Neuroscience*, **36**, 11469-11481. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2338-16.2016>
- [9] Swen, H., Michael, R., Julia, L., *et al.* (2015) Central Serotonin Transporter Availability in Highly Obese Individuals Compared with Non-Obese Controls: A [<sup>11</sup>C] DASB Positron Emission Tomography Study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **43**, 1096-1104. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3243-y>
- [10] Lam, D.D., Garfield, A.S., Marston, O.J., *et al.* (2010) Brain Serotonin System in the Coordination of Food Intake and Body Weight. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **97**, 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.09.003>
- [11] Jastreboff, A.M., Sinha, R., Lacadie, C., *et al.* (2012) Neural Correlates of Stress- and Food Cue-Induced Food Craving in Obesity: Association with Insulin Levels. *Diabetes Care*, **36**, 394-402. <https://doi.org/10.2337/dc12-1112>
- [12] Szalay, C., Aradi, M., Schwarcz, A., *et al.* (2012) Gustatory Perception Alterations in Obesity: An fMRI Study. *Brain Research*, **1473**, 131-140. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.07.051>
- [13] Blum, K., Thanos, P.K. and Gold, M.S. (2014) Dopamine and Glucose, Obesity, and Reward Deficiency Syndrome. *Frontiers in Psychology*, **5**, Article 919. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00919>
- [14] Wang, G.-J., Tomasi, D., Convit, A., *et al.* (2014) BMI Modulates Calorie-Dependent Dopamine Changes in Accumens from Glucose Intake. *PLOS ONE*, **9**, e101585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101585>
- [15] Choudhury, S.M., Tan, T.M. and Bloom, S.R. (2016) Gastrointestinal Hormones and Their Role in Obesity. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, **23**, 18-22. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000216>
- [16] Chaudhri, O., Small, C. and Bloom, S. (2006) Gastrointestinal Hormones Regulating Appetite. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, **361**, 1187-1209. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1856>
- [17] 王珊珊, 韩永和, 李敏. 饮食和肠道微生物对肥胖的代谢调控作用与机制[J]. 生命的化学, 2021, 41(3): 541-551.
- [18] Ndahimana, D. and Kim, E.-K. (2017) Measurement Methods for Physical Activity and Energy Expenditure: A Review. *Clinical Nutrition Research*, **6**, 68-80. <https://doi.org/10.7762/cnr.2017.6.2.68>
- [19] Speakman, J.R. and Król, E. (2011) Limits to Sustained Energy Intake. XIII. Recent Progress and Future Perspectives. *Journal of Experimental Biology*, **214**, 230-241. <https://doi.org/10.1242/jeb.048603>
- [20] Annemiek, J., Marij, G., Robert, V., *et al.* (2005) Genetic Analysis of Physical Activity in Twins. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **82**, 1253-1259. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.6.1253>
- [21] Shields, M. and Tremblay, M.S. (2008) Sedentary Behaviour and Obesity. *Health Reports*, **19**, 19-30.
- [22] Kim, E.-K., Miller, I., Aja, S., *et al.* (2004) C75, a Fatty Acid Synthase Inhibitor, Reduces Food Intake via Hypothalamic AMP-Activated Protein Kinase. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 19970-19976.

- <https://doi.org/10.1074/jbc.M402165200>
- [23] Yu, L. and Yang, S.J. (2010) AMP-Activated Protein Kinase Mediates Activity-Dependent Regulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Coactivator-1 $\alpha$  and Nuclear Respiratory Factor 1 Expression in Rat Visual Cortical Neurons. *Neuroscience*, **169**, 23-38. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.063>
- [24] Hitze, B., Van Dyken, R., Hubold, C., *et al.* (2010) How the Selfish Brain Organizes Its Supply and Demand. *Frontiers in Neuroenergetics*, **2**, Article No. 7.
- [25] 马克·克拉雷特, 马克·史密斯, 雷切尔·L·巴特勒姆, 等. AMPK 对 POMC 和 AgRP 神经元的能量稳态调节和葡萄糖感应至关重要[J]. 临床投资杂志, 2007, 117(8): 2325-2336.
- [26] Minokoshi, Y., Alquier, T., Furukawa, N., *et al.* (2004) AMP-Kinase Regulates Food Intake by Responding to Hormonal and Nutrient Signals in the Hypothalamus. *Nature*, **428**, 569-574. <https://doi.org/10.1038/nature02440>
- [27] Martin, T.L. Alquier, T., Asakura, K., *et al.* (2006) Diet-Induced Obesity Alters AMP Kinase Activity in Hypothalamus and Skeletal Muscle. *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 18933-18941. <https://doi.org/10.1074/jbc.M512831200>
- [28] Bensellam, M., Jonas, J. and Laybutt, D.R. (2017) Mechanisms of  $\beta$ -Cell Dedifferentiation in Diabetes: Recent Findings and Future Research Directions. *Journal of Endocrinology*, **236**, R109-R143. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0516>
- [29] Musi, N., Hirshman, M.F., Nygren, J., *et al.* (2002) Metformin Increases AMP-Activated Protein Kinase Activity in Skeletal Muscle of Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **51**, 2074-2081. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2074>
- [30] 李娟娟, 凌文华. AMPK 与肥胖[J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(11): 649-653.
- [31] Cokorinos, E.C., Delmore, J., Reyes, A.R., *et al.* (2017) Activation of Skeletal Muscle AMPK Promotes Glucose Disposal and Glucose Lowering in Non-Human Primates and Mice. *Cell Metabolism*, **25**, 1147-1159. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.010>
- [32] Myers, R.W., Guan, H.-P., Ehrhart, J., *et al.* (2017) Systemic Pan-AMPK Activator MK-8722 Improves Glucose Homeostasis but Induces Cardiac Hypertrophy. *Science*, **357**, 507-511.
- [33] 沈文清, 何标, 丁树哲. AMPK——运动调控骨骼肌糖脂代谢的重要激酶[J]. 生命科学, 2022, 34(6): 631-643. [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=Vof-4b7nxdDQdcYX68K5PYvOiTNs7qFwCapwIjiBkx\\_arXKknYEi9w7ymB6WhTx37DWKKBiLIY1J8ZqfoLIUDaj7Mw455qCoA3tOP9-NGZRIOWETLUKUiUjvD0jPN6k&uniplatform=CHKD&flag=copy](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=Vof-4b7nxdDQdcYX68K5PYvOiTNs7qFwCapwIjiBkx_arXKknYEi9w7ymB6WhTx37DWKKBiLIY1J8ZqfoLIUDaj7Mw455qCoA3tOP9-NGZRIOWETLUKUiUjvD0jPN6k&uniplatform=CHKD&flag=copy)
- [34] Hatakeyama, H., Morino, T., Ishii, T., *et al.* (2018) Cooperative Actions of Tbc1d1 and AS160/Tbc1d4 in GLUT4-Trafficking Activities. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 1161-1172. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004614>
- [35] Blüher, M. and Mantzoros, C.S. (2014) From Leptin to Other Adipokines in Health and Disease: Facts and Expectations at the Beginning of the 21st Century. *Metabolism-Clinical and Experimental*, **64**, 131-145. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.016>
- [36] Fazolini, N.P.B., Cruz, A.L.S., Werneck, M.B.F., *et al.* (2015) Leptin Activation of mTOR Pathway in Intestinal Epithelial Cell Triggers Lipid Droplet Formation, Cytokine Production and Increased Cell Proliferation. *Cell Cycle*, **14**, 2667-2676. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1041684>
- [37] Barrios-Correa, A.A., Estrada, J.A. and Contreras, I. (2018) Leptin Signaling in the Control of Metabolism and Appetite: Lessons from Animal Models. *Journal of Molecular Neuroscience*, **66**, 390-402. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1185-0>
- [38] Moon, H.S., Huh, J.Y., Dincer, F., *et al.* (2014) Identification and Saturable Nature of Signaling Pathways Induced by Metreleptin in Humans: Comparative Evaluation of *in vivo*, *ex vivo*, and *in vitro* Administration. *Diabetes*, **64**, 828-839. <https://doi.org/10.2337/db14-0625>
- [39] Frühbeck, G. (2006) Intracellular Signalling Pathways Activated by Leptin. *Biochemical Journal*, **393**, 7-20. <https://doi.org/10.1042/BJ20051578>
- [40] Soares, J.B. and Leite-Moreira, A.F. (2008) Ghrelin, Des-Acyl Ghrelin and Obestatin Three Pieces of the Same Puzzle. *Peptides*, **29**, 1255-1270. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.02.018>
- [41] Mihalache, L., Gherasim, A., Otilia, N., *et al.* (2016) Effects of Ghrelin in Energy Balance and Body Weight Homeostasis. *Hormones*, **15**, 186-196. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1672>
- [42] Munding, T.O., Cummings, D.E. and Tabor, G.J. (2006) Direct Stimulation of Ghrelin Secretion by Sympathetic Nerves. *Endocrinology*, **147**, 2893-2901. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1182>
- [43] Cummings, D.E. and Joost, O. (2007) Gastrointestinal Regulation of Food Intake. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 13-23. <https://doi.org/10.1172/JCI30227>

- 
- [44] Stevanovic, D., Trajkovic, V., Müller-Lühlhoff, S., *et al.* (2013) Ghrelin-Induced Food Intake and Adiposity Depend on Central mTORC1/S6K1 Signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **381**, 280-290.  
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.009>