

游泳对高脂膳食诱导肥胖和肥胖抵抗模型大鼠的作用

王庆福^{1,2}, 甘春龙³, 衣雪洁¹(¹沈阳体育学院运动人体科学学院, 辽宁省沈阳市 110102; ²国家体育总局秦皇岛训练基地, 河北省秦皇岛市 066004; ³贵州省体育科学研究所, 贵州省贵阳市 550002)

引用本文: 王庆福, 甘春龙, 衣雪洁. 游泳对高脂膳食诱导肥胖和肥胖抵抗模型大鼠的作用[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(27): 4083-4089.

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2016.27.019

ORCID: 0000-0001-7079-8159(王庆福)

文章快速阅读:

游泳缓解肥胖大鼠瘦素抵抗, 改善机体代谢水

分析游泳运动 7 周对高脂膳食大鼠血清瘦素及下丘脑瘦素受体表达的影响

高脂膳食 8 周诱导的肥胖和肥胖抵抗大鼠模型

观察动物模型血清瘦素和下丘脑瘦素受体 mRNA 表达

验证了高脂膳食诱导的肥胖和肥胖抵抗与下丘脑瘦素受体的表达有明显关系; 游泳运动能够有效增加肥胖大鼠下丘脑瘦素受体 mRNA 的表达

王庆福, 男, 1982 年生, 黑龙江省牡丹江市人, 汉族, 2008 年沈阳体育学院毕业, 硕士, 助理研究员, 主要从事运动康复研究。

通讯作者: 衣雪洁, 博士, 教授, 博士生导师, 沈阳体育学院运动人体科学学院, 辽宁省沈阳市 110102

中图分类号: R318

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344

(2016)27-04083-07

稿件接受: 2016-04-05

文题释义:

瘦素: 是一种蛋白质类激素, 是一种由脂肪组织分泌的激素。具有广泛的生物学效应, 其中较重要的是作用于下丘脑的代谢调节中枢, 发挥抑制食欲, 减少能量摄取, 增加能量消耗, 抑制脂肪合成的作用。近年来研究显示瘦素不仅由脂肪组织分泌, 其他组织如乳腺上皮细胞、胎盘、胃黏膜上皮细胞中也检测到, 其受体不仅存在于丘脑、脂肪组织, 还广泛存在于全身各个组织。

肥胖抵抗: 表现为肥胖易感程度低, 与肥胖机体相比能量代谢状况较好。

摘要

背景: 高脂膳食诱导的肥胖动物是研究人类肥胖的首选模型, 瘦素及其受体的表达在高脂膳食诱导的肥胖和肥胖抵抗中发挥重要作用, 但其确切机制和游泳对它的作用还不清楚。

目的: 在肥胖和肥胖抵抗的基础上, 探讨 7 周游泳运动对高脂膳食大鼠血清瘦素及下丘脑瘦素受体表达的影响。

方法: 60 只 SD 大鼠高脂饲料喂养 8 周, 根据体质量筛选出肥胖和肥胖抵抗大鼠。取 14 只肥胖大鼠等分为肥胖组和肥胖运动组, 取 14 只肥胖抵抗大鼠等分为肥胖抵抗组和肥胖抵抗运动组。各组大鼠继续高脂膳食喂养。肥胖运动组和肥胖抵抗运动组大鼠同时进行连续 7 周的自由游泳运动训练。

结果与结论: 与肥胖组相比, 肥胖运动组大鼠体质量、脂肪量、脂体比、血清瘦素浓度显著降低, 下丘脑瘦素受体的基因表达水平显著升高; 而与肥胖抵抗组相比, 肥胖抵抗运动组大鼠上述指标无明显变化。说明游泳能够增加肥胖大鼠机体的能量消耗, 加快脂肪分解, 降低血液中瘦素浓度, 有效增加下丘脑瘦素受体的基因表达水平, 从而缓解瘦素抵抗, 改善机体代谢水平。

关键词:

实验动物; 运动系统动物模型; 高脂膳食; 肥胖; 肥胖抵抗; 下丘脑; 瘦素; 瘦素受体; 游泳

主题词:

肥胖症; 瘦素; 体育运动; 组织工程

基金资助:

辽宁省高等学校优秀人才支持项目(WR2013015); 沈阳体育学院重点学科建设项目(XKFX1511)

Effects of swimming on high-fat diet-induced obese and obese resistant rats

Wang Qing-fu^{1,2}, Gan Chun-long³, Yi Xue-jie¹ (¹School of Human Sports Science, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, Liaoning Province, China; ²Qinhuangdao Training Base, General Administration of Sport of China, Qinhuangdao 066004, Hebei Province, China; ³Guizhou Institute of Sport Science, Guiyang 550002, Guizhou Province, China)

Wang Qing-fu, Master,
Assistant researcher,
School of Human Sports
Science, Shenyang Sport
University, Shenyang
110102, Liaoning Province,
China; Qinhuangdao
Training Base, General
Administration of Sport of
China, Qinhuangdao
066004, Hebei Province,
China

Corresponding author: Yi
Xue-jie, M.D., Professor,
Doctoral supervisor,
School of Human Sports
Science, Shenyang Sport
University, Shenyang
110102, Liaoning Province,
China

Abstract

BACKGROUND: The animal model of high fat diet-induced obesity is the first choice for the study of human obesity. Leptin and its receptor expression play an important role in the high fat diet-induced obesity and obesity resistant, but the exact mechanism and the role of swimming are not clear.

OBJECTIVE: To explore the effect of 7-week swimming on serum leptin and leptin receptor expression in hypothalamus in rats with high fat diets.

METHODS: A total of 60 Sprague-Dawley rats were fed with high fat diets for 8 weeks. The diet-induced obese and obese resistant rats were selected based on the body weight. 14 obese rats were equally divided into two groups: obese group and obese-exercise group; and 14 obese resistant rats were equally divided into two groups: obese resistant group and obese resistant-exercise group. All the rats were continually given high fat diets. Exercise groups accepted free swimming training for 7 weeks at the same time.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the obese group, obese-exercise group had obviously decreased in body weight, fat pad weight, fat pad weight/body weight and serum leptin concentration. And obese-exercise group had obviously increased receptor mRNA expression in hypothalamus. There was no significant change in above indexes between the obese resistant group and obese resistant-exercise group. The results showed that swimming exercise can increase energy consumption and improve metabolism, which decreased the concentration of leptin and effectively improved leptin receptor expression in the hypothalamus to ease leptin resistance and improve the body's metabolism.

Subject headings: Obesity; Leptin; Sports; Tissue Engineering

Funding: the Excellent Talent Support Program of Colleges and Universities of Liaoning Province, No. WR2013015; the Key Subject Construction Project of Shenyang Sport University, No. XKFX1511

Cite this article: Wang QF, Gan CL, Yi XJ. Effects of swimming on high-fat diet-induced obese and obese resistant rats. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20(27): 4083-4089.

0 引言 Introduction

人类肥胖以单纯性肥胖为主,即大多数的人类肥胖主要与高脂、高能膳食的摄入增加和能量消耗减少有关。因此,高脂饮食诱导的肥胖动物是研究人类肥胖的首选模型。早在20世纪80年代膳食诱导肥胖的研究中,人们发现某一特殊食物使一部分动物发生肥胖,而另一部分吃相同食物的动物没有发生肥胖,此后大量研究也表明高脂膳食诱导肥胖及肥胖抵抗的存在^[1-29]。而且,临床中也发现同样吃高脂肪的食物,有的人特别容易肥胖,而有的人却能保持苗条的身材。说明在膳食诱导肥胖和肥胖抵抗形成的过程中,由于基因多态性或者某种基因的表达受饮食因素的影响发生了改变,从而使生物体呈现不同的表型。目前,越来越多的研究表明瘦素及其受体在膳食诱导肥胖和肥胖抵抗的发生发展中发挥重要作用,而运动对肥胖大鼠和肥胖抵抗大鼠血清瘦素和瘦素受体在下丘脑中的表达情况会产生怎样的影响及其作用机制并不清楚^[28-34]。文章拟通过建立高脂膳食诱导肥胖及肥胖抵抗模型,并进行游泳运动干预,观察运动对大鼠血清瘦素和下丘脑瘦素受体表达的影响,进一步深入研究肥胖发生的调控机制,为有效地防治肥胖提供科学依据。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验。

1.2 时间及地点 实验于2013年4至10月在沈阳体育

学院重点实验室完成。

1.3 材料

实验动物: 清洁级雄性健康SD大鼠60只,鼠龄4周,体质量(74±4)g,由成都达硕生物科技有限公司提供,许可证号:SCXK(川)2009-24。饲养环境温度23.0-24.0℃。

饲料: 基础饲料每100g含大麦粉20%、脱水菜(去除水分的包心菜)10%、豆粉20%、酵母1%、骨粉5%、玉米粉16%、麸皮16%、鱼粉10%、食盐2%,总能量11.7kJ/g(蛋白质26.99%、脂肪19.8%、碳水化合物53.21%)。

高脂饲料参照文献[35]制备:每100g基础饲料中加下列营养饲料:奶粉10g、猪油10g、鸡蛋1个、浓鱼肝油10滴(含维生素A 17 000 U、维生素D 17 000 U)、新鲜黄豆芽250g。高脂饲料总能量12.57 kJ/g(蛋白质25.53%、脂肪41.48%、碳水化合物32.99%)。

主要试剂及仪器: RT-PCR试剂盒由宝生物工程(大连)有限公司提供,瘦素试剂盒由北京中国原子能研究院同位素研究所提供(批间<15%,批内CV<10%)。PCR反应仪为德国Eppendorf公司生产。

1.4 方法

1.4.1 造模方法 大鼠分笼饲养,适应性喂养1周,然后统一进行高脂饲料喂养,自由摄食饮水。保持动物房环境良好(温度20.0-26.0℃,相对湿度40%-70%,明暗周期12h/12h)。每天记录各组大鼠的摄食量和散食量,

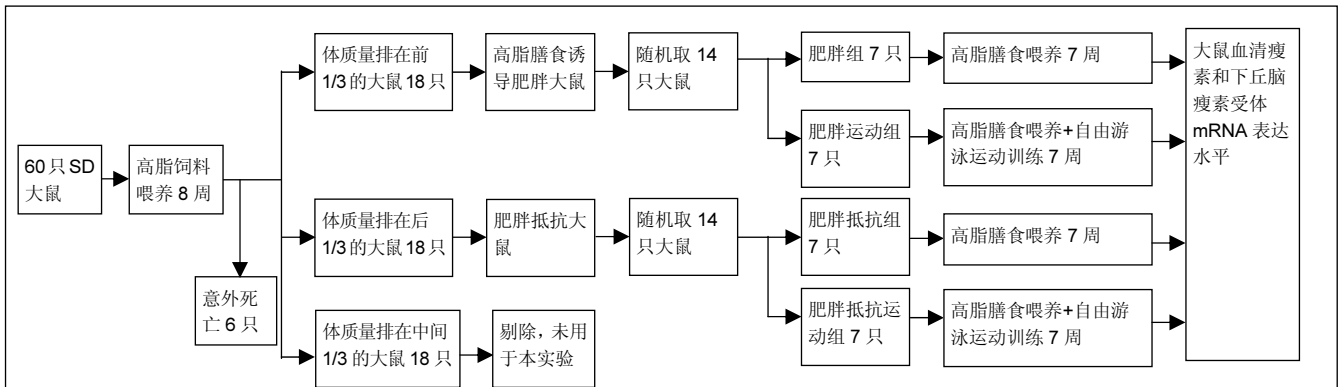


图1 高脂膳食诱导肥胖和肥胖抵抗大鼠的造模流程图

Figure 1 Flowchart of establishing models of high-fat diet-induced obese and obese resistant rats

定期称体质量。到第8周末,大鼠体质量基本稳定。

1.4.2 造模成功检测标准 根据Levin^[36]的判定标准,按体质量由高至低排序,体质量位于前1/3的为膳食诱导肥胖大鼠,体质量位于后1/3的为肥胖抵抗大鼠,体质量位于中间1/3的大鼠剔除未用于本实验。

1.4.3 实验动物分组 造模成功的膳食诱导肥胖大鼠和肥胖抵抗大鼠分别随机分为2组,肥胖组、肥胖运动组、肥胖抵抗组和肥胖抵抗运动组,每组7只。肥胖组和肥胖抵抗组继续高脂膳食喂养7周,肥胖运动组和肥胖抵抗运动组同时进行连续7周的自由游泳运动训练。

1.4.4 运动方案 肥胖运动组和肥胖抵抗运动组大鼠进行自由游泳运动训练,干预7周。大鼠泳池水深50 cm,水温32.0~36.0℃,每只大鼠游泳活动表面积约占350 cm²。刚开始10 min/d,试游2 d,逐渐加量,前2周游40 min/d,后5周按照每40 g体质量10 min,确定大鼠游泳时间,每周运动6 d。

1.4.5 取材 运动干预7周后,末次运动后24 h,禁食12 h,腹腔按1.5 g/kg注射氨基甲酸乙酯(20%)麻醉大鼠后,眼眶取血制备血清(3 000 r/min离心10 min,分离血清);断头处死后,迅速分离附睾、肾周、肠系膜上的脂肪。下丘脑保存于-70℃深冻冰箱。

1.4.6 体脂水平 脂肪量为睾丸、肾周、肠系膜上脂肪的总和,脂体比=脂肪量/体质量×100%。

1.4.7 下丘脑瘦素受体mRNA的测量 下丘脑瘦素受体基因表达采用PCR方法测定。将-70℃下保存的下丘脑组织取出后,室温下自然解冻。用眼科剪刀将组织剪碎至碎泥状。加入RNA裂解液,匀浆。加入三氯甲烷快速震荡。取上清液,加入异丙醇混匀。弃上清。加入体积分数75%乙醇漂洗。弃上清。无RNase水溶解RNA沉淀。利用紫外分光光度计检测RNA样品浓度与纯度。反转录合成cDNA。根据cDNA序列,设计引物。引物由北

京华大基因研究中心合成。瘦素受体正义链:5'-GTG TTC GGG AAT GCG-3';反义链:5'-TCA CCT GGA CCT CGT AT-3';扩增长度为354 bp。 β -actin为内参,正义链:5'-CGT AAA GAC CTC TAT GCC AA-3';反义链:5'-AGC CAT GCC AAA TGT GTC AT-3';扩增长度为504 bp。根据宝生物工程大连有限公司提供的PCR扩增反应体系以及步骤进行。PCR产物经2%琼脂糖凝胶电泳,溴化乙啶染色,紫外灯下观察并拍摄电泳照片,用凝胶成像系统分析仪扫描扩增带。以瘦素受体mRNA与 β -actin mRNA扩增产物吸光度的比值表示其相对水平。

1.4.8 血清瘦素测定 采用放射免疫分析法分析,根据标准曲线计算样品浓度。

1.5 主要观察指标 大鼠血清瘦素和下丘脑瘦素受体mRNA表达水平。

1.6 统计学分析 实验数据采用SPSS17.0统计处理,用 $\bar{x}\pm s$ 表示,差异比较采用独立样本t检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 造模成功动物数量及过程 肥胖组、肥胖运动组、肥胖抵抗组和肥胖抵抗运动组大鼠均进入结果分析。实验流程见图1。

2.2 模型方法的改进及模型稳定性 通过8周高脂膳食喂养建立的肥胖大鼠模型更稳定,与人群中肥胖发生的异质性具有十分相似的特征,有利于肥胖症的研究。

2.3 主要观察结果和次要观察结果

2.3.1 总摄食量、体质量、脂肪量及脂体比 造模7周后,肥胖组大鼠体质量、总摄食量、脂肪量、脂体比显著高于肥胖抵抗组($P < 0.01$);与肥胖组相比,肥胖运动组大鼠体质量、脂肪量、脂体比显著下降($P < 0.01$);

表1 游泳运动对肥胖和肥胖抵抗大鼠体质量、总摄食量、脂肪比的的影响 ($\bar{x} \pm s, n=7$)

Table 1 Effects of swimming exercise on body weight, food intake, and the ratio of fat mass/body weight in obese and obese resistant rats

组别	体质量(g)	总摄食量(g)	脂肪量(g)	脂肪比(%)
肥胖组	459.3±39.2 ^b	2 438.3±102.3 ^b	35.3±8.0 ^b	7.7±1.7 ^b
肥胖运动组	374.9±17.5 ^a	2 349.8±80.9	15.4±3.4 ^a	4.1±0.0 ^a
肥胖抵抗组	317.0±26.0	2 125.0±92.4	10.2±1.9	3.2±0.5
肥胖抵抗运动组	295.3±19.3	2 022.6±95.6	9.9±3.3	3.3±1.1

表注: 与肥胖组相比, ^a $P < 0.01$; 与肥胖抵抗组相比, ^b $P < 0.01$ 。

表2 游泳运动对肥胖和肥胖抵抗大鼠血清瘦素浓度及瘦素/脂肪量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=7$)

Table 2 Effects of swimming exercise on serum leptin concentration and leptin/fat mass in obese and obese resistant rats

组别	瘦素(mmol/L)	瘦素/脂肪量
肥胖组	2.47±0.44	0.07±0.02 ^b
肥胖运动组	1.84±0.60 ^a	0.12±0.04
肥胖抵抗组	2.03±0.33	0.21±0.06
肥胖抵抗运动组	1.82±0.46	0.21±0.09

表注: 与肥胖组相比, ^a $P < 0.05$; 与肥胖抵抗组相比, ^b $P < 0.05$ 。

与肥胖抵抗组相比, 肥胖抵抗运动组大鼠上述指标无显著变化(表1)。

2.3.2 血清瘦素浓度及瘦素/脂肪量 造模7周后, 肥胖组大鼠瘦素/脂肪量比值显著低于肥胖抵抗组($P < 0.05$); 肥胖运动组大鼠血清瘦素浓度显著低于肥胖组($P < 0.05$); 与肥胖抵抗组相比, 肥胖抵抗运动组大鼠血清瘦素浓度和瘦素/脂肪量的差异无显著性意义(表2)。

2.3.3 下丘脑瘦素受体mRNA表达水平 与肥胖抵抗组比较, 肥胖组大鼠下丘脑瘦素受体的基因表达水平显著下降($P < 0.05$); 与肥胖组相比, 肥胖运动组大鼠下丘脑瘦素受体的基因表达水平显著升高($P < 0.05$; 图2, 表3)。

3 讨论 Discussion

3.1 游泳运动对不同敏感型大鼠体质量相关指标的影响 研究表明, 对同一品系的大鼠给予同样的高脂膳食, 会表现出不同的肥胖程度^[35, 37-38]。实验以高脂饲料喂养雄性SD大鼠8周后, 其体质量出现明显变化, 将所有实验大鼠分为肥胖组和肥胖抵抗组。继续喂养7周后, 肥胖组大鼠体质量和脂肪量显著高于抵抗组。研究发现, 长期有氧运动后肥胖者瘦体质量增加, 体

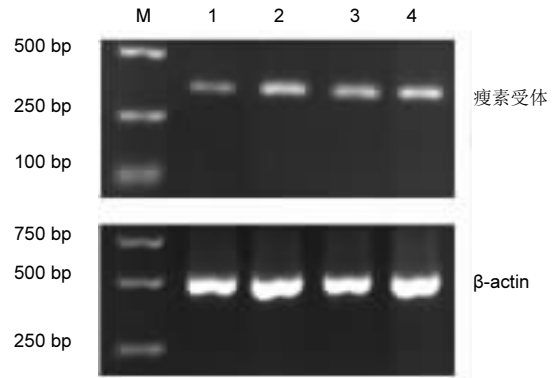


图2 游泳运动对肥胖和肥胖抵抗大鼠下丘脑瘦素受体 mRNA 的表达的影响

Figure 2 Effects of swimming exercise on leptin receptor mRNA expression in the hypothalamus of obese and obese resistant rats

图注: 图中 1-4 代表肥胖组、肥胖抵抗组、肥胖运动组、肥胖抵抗运动组

表3 游泳运动对肥胖和肥胖抵抗大鼠下丘脑瘦素受体 mRNA 的相对表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=7$, 与 β -actin 扩增产物吸光度的比值)

Table 3 Effects of swimming exercise on leptin receptor mRNA expression in the hypothalamus of obese and obese resistant rats

组别	下丘脑瘦素受体 mRNA 表达水平
肥胖组	0.26±0.06 ^b
肥胖运动组	0.45±0.05 ^a
肥胖抵抗组	0.59±0.10
肥胖抵抗运动组	0.59±0.08

表注: 与肥胖组相比, ^a $P < 0.05$; 与肥胖抵抗组相比, ^b $P < 0.05$ 。

质量和体脂百分比均降低^[39]。实验结果显示, 经过7周游泳运动后, 与肥胖组相比, 肥胖运动组的体质量和脂肪量显著下降; 与抵抗组相比, 抵抗运动组大鼠体质量、体脂均略有下降, 但差异无显著性意义。

3.2 游泳运动对不同敏感型大鼠血清瘦素的影响

3.2.1 高脂膳食对不同敏感型大鼠血清瘦素的影响 瘦素是脂肪细胞分泌的一种蛋白质激素, 主要作用于下丘脑, 具有调节体脂代谢和能量平衡等功能, 对肥胖等代谢疾病起到调节作用^[40-41]。瘦素水平的高低可反馈调节机体维持一定的体质量和脂肪量。当机体脂肪量减少时, 瘦素水平下降, 并通过中枢下丘脑-垂体轴进行调节, 增加摄食、合成代谢等活动; 反之, 当机体脂肪量增加时, 瘦素水平也增高, 通过作用于下丘脑的调节中枢抑制摄食, 增加能量消耗。

研究表明, 单纯性肥胖患者血清瘦素水平要高于正常对照者^[42-43], 机体存在瘦素抵抗, 主要表现为机体组

织对瘦素的调节作用无反应或不敏感。实验中, 肥胖大鼠血清瘦素水平高于抵抗大鼠, 但是抵抗大鼠由于体脂含量较低, 所以瘦素浓度与脂肪量的比值明显高于肥胖大鼠, 表明抵抗大鼠瘦素相对含量要高于肥胖大鼠, 提示高脂膳食的喂养没有降低抵抗大鼠对瘦素的敏感性, 而肥胖大鼠对瘦素的敏感性降低。

3.2.2 游泳运动对不同敏感型大鼠血清瘦素的影响 长期运动训练对血清瘦素水平的影响结果报道不尽一致, 这可能与实验对象、运动方式及负荷等有关^[44]。研究发现, 运动对肥胖个体的血清瘦素的下调作用似乎较为确定。刘文学^[45]发现老年肥胖妇女进行12周有氧训练后血清瘦素显著下降。刘琳^[46]发现16周快节奏和慢节奏的健美操运动都能够显著降低超重女大学生的高血清瘦素水平。Lepercq等^[47]观察到4个月的运动训练使肥胖少儿血清瘦素浓度下降。证明体脂减少与运动引起体内瘦素含量下降有关, 人血清瘦素含量与体脂含量呈正相关。实验结果显示, 与肥胖组相比, 7周游泳运动后, 肥胖运动组大鼠血清瘦素浓度显著下降, 肥胖运动组大鼠体脂量也出现下降, 与以往报道的结果一致。

但是运动对于健康非肥胖个体的血清瘦素浓度的影响, 结果往往不尽一致。孔兆伟等^[48]报导8周和12周的大负荷及中等强度的游泳训练可降低SD大鼠的体质量和基础血清瘦素水平。而胡振东等^[49]发现自愿转轮运动对雌性长爪沙鼠血清瘦素水平无影响。Hickey等^[50]报导9名中年体质量正常男性进行12周标准有氧训练后, 血清瘦素水平无显著变化。而Zaccaria等^[51]研究发现长期中等强度的运动中, 瘦素水平的下降与总的能量消耗密切相关。Plinta等^[52]报道长期中等强度的有氧运动后, 血浆瘦素水平显著下降, 而短时间中等强度的有氧运动或者密集的健身和速度练习后血浆瘦素水平无明显变化。实验结果显示, 与抵抗组相比, 抵抗运动组大鼠的瘦素浓度略有下降。出现以上不同的结果, 可能与运动强度、运动时间及实验对象差异有关。

3.3 游泳运动对不同敏感型大鼠下丘脑瘦素受体mRNA表达的影响

3.3.1 高脂膳食对不同敏感型大鼠下丘脑瘦素受体mRNA表达的影响 瘦素和其他激素一样, 需要和特异性的受体结合才能发挥生物学作用。小鼠的瘦素受体是由894个氨基酸组成的蛋白多肽, 人类相应的瘦素受体的氨基酸序列与小鼠具有高度的同源性, 瘦素受体胞内区有71%的同源性; 胞外区有78%的同源性。人类瘦素受体基因位于1号染色体的p31, 由20个外显子和19个

内含子组成, 瘦素受体基因在体内多个部位均有表达, 但是在下丘脑呈高表达。研究认为, 肥胖患者存在低瘦素受体水平和高瘦素血症。Kastin等^[53]研究发现肥胖患者瘦素受体数目下降, mRNA表达下调。实验发现肥胖大鼠体内脂肪组织过度积累, 瘦素分泌增加, 受体含量下降, 瘦素生物学作用障碍, 最终导致大鼠发生肥胖。

3.3.2 游泳运动对不同敏感型大鼠下丘脑瘦素受体mRNA表达的影响 Kang等^[54]研究发现运动和饮食控制对外周瘦素敏感性的影响效果要好于单纯饮食控制。李琳燕等^[55]研究显示肥胖大鼠经过8周游泳运动训练后脂肪细胞瘦素受体mRNA相对含量明显增加。宫华等^[56]发现有氧运动训练和药物干预可使糖尿病大鼠骨髓瘦素水平显著降低, 瘦素受体水平显著升高。实验结果发现, 与肥胖组相比, 肥胖运动组大鼠血清瘦素浓度显著下降, 而下丘脑瘦素受体mRNA表达水平显著升高, 提示耐力训练能够刺激体内瘦素受体mRNA表达升高。但Kimura等^[57]研究显示, 12周跑台运动后, 26周龄雄性Wistar大鼠下丘脑弓状核瘦素受体mRNA表达下降。这可能与运动形式、测试时间、实验对象不同有关。肥胖大鼠脂肪堆积, 瘦素分泌增加, 血中存在高浓度瘦素, 但外周组织和脑中受体含量却下降。下丘脑的瘦素缺乏和受体基因表达的缺陷引起神经肽Y的分泌增强, 促使摄食增加, 能耗减少, 破坏机体能量代谢平衡, 导致高胰岛素血症, 进一步引起高瘦素血症和瘦素抵抗, 导致机体内脂肪增多, 促使肥胖的发生发展。实验结果显示, 运动组与对照组相比没有出现摄食量的显著下降, 但运动组均出现了下降的趋势。因此推测, 运动可能通过增加脂肪的供能, 降低体脂, 减少瘦素的分泌, 上调瘦素受体基因表达, 增加了对下丘脑神经肽Y的抑制作用, 使摄食量减少。

综上所述, 在实验应用高脂饮食成功复制肥胖和肥胖抵抗模型, 肥胖大鼠与肥胖抵抗大鼠相比, 表现为高瘦素血症, 同时下丘脑瘦素受体基因表达受损, 存在瘦素抵抗。通过7周游泳运动能够增加肥胖大鼠机体的能量消耗, 加快脂肪分解, 降低血液中瘦素浓度, 有效增加下丘脑瘦素受体的基因表达, 增加瘦素的敏感性和生物学效应, 从而缓解瘦素抵抗, 改善机体代谢水平。

作者贡献: 所有作者共同参与实验的设计实施及评估。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 实验方案经沈阳体育学院动物实验伦理委员会批准, 批准号为 20130013。实验动物在注射氨基甲酸乙酯麻醉下进行所有的手术, 并尽一切努力最大限度地

减少其疼痛、痛苦和死亡。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 本刊实行双盲外审制度, 文章经国内小同行外审专家审核, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 文章第一作者对研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

4 参考文献 References

- [1] 刘健敏,郑龙,张焕铃,等.肥胖易感及肥胖抵抗动物模型的建立与评价[J].科学技术与工程,2012,12(28):7344-7346.
- [2] 蔡滢.食源性肥胖大鼠和肥胖抵抗大鼠下丘脑的蛋白组学研究[D].天津:天津医科大学,2011.
- [3] 张佳琪,王雪,林海青,等.不同健脾中药对饮食诱导肥胖大鼠肥胖程度及胰岛素抵抗的影响[J].中国中医药信息杂志, 2015,22(6): 64-68.
- [4] 刘桂,殷亮,王晓慧,等.高脂饮食诱导的肥胖与肥胖抵抗大鼠肝FAS和ACAT-2的蛋白表达差异[J].上海体育学院学报, 2014,38(6):105-109.
- [5] 刘春阳,黄徐根.肥胖抵抗现象及其机制研究[J].南京体育学院学报(自然科学版),2014,13(4):20-22.
- [6] 王欢,李宛真,汪弋力,等.高脂饮食诱导的肥胖及肥胖抵抗小鼠肠道菌群元基因组的比较研究[J].西安交通大学学报(医学版), 2014,35(2):240-244.
- [7] Wang X, Choi JW, Joo JI, et al. Differential expression of liver proteins between obesity-prone and obesity-resistant rats in response to a high-fat diet. *Br J Nutr.* 2011;106(4): 612-626.
- [8] Li J, Wang S, Zhang N, et al. Effects of changing dietary fat content on plasma gut hormone concentrations in diet-induced obese and diet-resistant rats. *Br J Nutr.* 2011;105(6):879-886.
- [9] Cottone P, Sabino V, Nagy TR, et al. Centrally administered urocortin 2 decreases gorging on high-fat diet in both diet-induced obesity-prone and -resistant rats. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(12):1515-1523.
- [10] Balasubramanian P, Jagannathan L, Mahaley RE, et al. High fat diet affects reproductive functions in female diet-induced obese and dietary resistant rats. *J Neuroendocrinol.* 2012; 24(5):748-755.
- [11] Thanos PK, Cho J, Kim R, et al. Bromocriptine increased operant responding for high fat food but decreased chow intake in both obesity-prone and resistant rats. *Behav Brain Res.* 2011;217(1):165-170.
- [12] Smith PM, Hindmarch CC, Murphy D, et al. AT1 receptor blockade alters nutritional and biometric development in obesity-resistant and obesity-prone rats submitted to a high fat diet. *Front Psychol.* 2014; 5:832.
- [13] Cifani C, Micioni Di Bonaventura MV, Pucci M, et al. Regulation of hypothalamic neuropeptides gene expression in diet induced obesity resistant rats: possible targets for obesity prediction? *Front Neurosci.* 2015;9:187.
- [14] Ma W, Yuan L, Yu H, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in the brain of diet-induced obese rats but not in diet-resistant rats. *Life Sci.* 2014; 110(2):53-60.
- [15] Wang B, Sun J, Ma Y, et al. Increased oxidative stress and the apoptosis of regulatory T cells in obese mice but not resistant mice in response to a high-fat diet. *Cell Immunol.* 2014;288(1-2):39-46.
- [16] Stoffel W, Hammels I, Jenke B, et al. Obesity resistance and deregulation of lipogenesis in $\Delta 6$ -fatty acid desaturase (FADS2) deficiency. *EMBO Rep.* 2014; 15(1):110-120.
- [17] Tateishi K, Okada Y, Kallin EM, et al. Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature.* 2009;458(7239):757-761.
- [18] Friedlander NJ, Burhans MS, Ade L, et al. Global deletion of lipocalin 2 does not reverse high-fat diet-induced obesity resistance in stearoyl-CoA desaturase-1 skin-specific knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;445(3):578-583.
- [19] Pierce WD, Diane A, Heth CD, et al. Evolution and obesity: resistance of obese-prone rats to a challenge of food restriction and wheel running. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(3): 589-592.
- [20] Kus V, Prazak T, Brauner P, et al. Induction of muscle thermogenesis by high-fat diet in mice: association with obesity-resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(2):E356-367.
- [21] Morita M, Oike Y, Nagashima T, et al. Obesity resistance and increased hepatic expression of catabolism-related mRNAs in Cnot3^{+/-} mice. *EMBO J.* 2011;30(22):4678-4691.
- [22] Marcelin G, Liu SM, Schwartz GJ, et al. Identification of a loss-of-function mutation in Ube2l6 associated with obesity resistance. *Diabetes.* 2013;62(8):2784-2795.
- [23] Tucker K, Overton JM, Fadool DA. Diet-induced obesity resistance of Kv1.3^{-/-} mice is olfactory bulb dependent. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(8):1087-1095.
- [24] Kotz C, Nixon J, Butterick T, et al. Brain orexin promotes obesity resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1264:72-86.

- [25] Lou MF, Shen W, Fu RS, et al. Maternal dietary protein supplement confers long-term sex-specific beneficial consequences of obesity resistance and glucose tolerance to the offspring in Brandt's voles. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2015;182:38-44.
- [26] Butterick TA, Billington CJ, Kotz CM, et al. Orexin: pathways to obesity resistance? *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(4):357-364.
- [27] Teske JA, Billington CJ, Kotz CM. Mechanisms underlying obesity resistance associated with high spontaneous physical activity. *Neuroscience*. 2014; 256:91-100.
- [28] 徐凯旋, 郁婷燕, 管磊剑, 等. 下丘脑中瘦素/瘦素受体的促发育作用被干扰引起成年期肥胖: 肥胖新机制[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(9):949-954.
- [29] 李红辉, 唐宁, 曾婷, 等. 瘦素受体基因多态性与壮族儿童单纯性肥胖的相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(11):1148-1150.
- [30] 薛琨, 郭红卫, 万文涛, 等. 中国学龄儿童瘦素受体基因SNP rs1137101多态分布与肥胖相关性研究[J]. 营养学报, 2012, 34(6):536-539.
- [31] 姜萍, 姜月华. 运脾与化湿祛痰药物对饮食诱导肥胖大鼠肥胖程度及脂肪激素、瘦素抵抗的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8):997-1001.
- [32] 姜萍, 宋钦兰. 升清中药对饮食诱导肥胖大鼠瘦素抵抗的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(8):60-62.
- [33] 田雷, 陈钢. 运动对高脂饮食大鼠下丘脑SOCS-3和BDNF以及瘦素抵抗的影响[J]. 广州体育学院学报, 2013, 33(6): 85-89.
- [34] 张琛琛, 司虎克. 营养和运动综合治疗对单纯性肥胖儿童血脂水平、瘦素抵抗以及炎症反应的影响[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(12):1696-1698.
- [35] 甘春龙, 王庆福, 赵大林, 等. 有氧运动对高脂膳食肥胖和肥胖抵抗大鼠胰腺神经肽Y受体mRNA表达的影响[J]. 沈阳体育学院学报, 2012, 31(5):68-72.
- [36] Levin BE. Arcuate NPY neurons and energy homeostasis in diet-induced obese and resistant rats. *Am J Physiol*. 1999;276(2 Pt 2):R382-387.
- [37] 杜晓平, 衣雪洁, 曹师承. 长期有氧训练对高脂膳食肥胖和肥胖抵抗大鼠骨骼肌胰岛素受体mRNA表达的影响[J]. 沈阳体育学院学报, 2010, 29(5):53-56.
- [38] 刘倩倩, 肖国强. 游泳运动对肥胖及肥胖抵抗型NAFLD大鼠干预效果的对比研究[J]. 体育学刊, 2013, 20(1):129-134.
- [39] Watson PM, Commins SP, Beiler RJ, et al. Differential regulation of leptin expression and function in A/J vs. C57BL/6J mice during diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279(2):E356-365.
- [40] 甄静, 张蕴琨. 运动与瘦素的研究进展[J]. 南京体育学院学报(自然科学版), 2014, 13(2):46-51.
- [41] 王红霞, 王茹, 娄淑杰. 调节性T细胞与瘦素在运动抗炎机制中的作用研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2013, 32(9): 840-843.
- [42] Kohara K, Uemura K, Takata Y, et al. Postprandial hypotension: evaluation by ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1998;11(11 Pt 1):1358-1363.
- [43] 汪毅, 周琨, 李松波, 等. 限制饮食对大鼠血清瘦素和可溶性瘦素受体影响[J]. 北京体育大学学报, 2012, 35(2):46-49.
- [44] 李玉莲, 战新梅, 王德华. 瘦素与运动的关系及其在运动训练监测中的应用[J]. 中国运动医学杂志, 2006, 25(3): 327-331.
- [45] 刘文学. 有氧运动对老年肥胖女性血清瘦素、脂联素水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, (12):3431-3432.
- [46] 刘琳. 不同音乐节奏的健美操对超重女大学生血清瘦素、瘦素蛋白表达的影响[J]. 沈阳体育学院学报, 2014, 33(4): 77-80.
- [47] Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, et al. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes*. 1998;47(5):847-850.
- [48] 孔兆伟, 傅浩坚, 周碧珠, 等. 8周及12周游泳训练对大鼠血清瘦素水平的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2003, 22(5): 511-514.
- [49] 胡振东, 王德华. 自愿转轮运动条件下雌性长爪沙鼠的体重、能量代谢和血清瘦素含量的变化[J]. 中国运动医学杂志, 2007, 26(5):605-608.
- [50] Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, et al. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol*. 1997; 272(4 Pt 1):E562-566.
- [51] Zaccaria M, Ermolao A, Brugin E, et al. Plasma leptin and energy expenditure during prolonged, moderate intensity, treadmill exercise. *J Endocrinol Invest*. 2013; 36(6):396-401.
- [52]] Plinta R, Olszanecka-Glinianowicz M, Drosdzol-Cop A, et al. The effect of three-month pre-season preparatory period and short-term exercise on plasma leptin, adiponectin, visfatin, and ghrelin levels in young female handball and basketball players. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(6):595-601.
- [53] Kastin AJ, Pan W. Dynamic regulation of leptin entry into brain by the blood-brain barrier. *Regul Pept*. 2000; 92(1-3):37-43.
- [54] Kang S, Kim KB, Shin KO. Exercise training improves leptin sensitivity in peripheral tissue of obese rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;435(3):454-459.
- [55] 李琳燕, 衣雪洁. 运动对饮食性肥胖大鼠脂肪细胞瘦素受体基因表达的影响[J]. 山东体育学院学报, 2008, 24(4):64-67.
- [56] 宫华, 高海宁, 常波. 运动和药物干预对2型糖尿病大鼠骨髓瘦素及其受体蛋白表达的影响[J]. 沈阳体育学院学报, 2014, 33(4):67-71.
- [57] Kimura M, Tateishi N, Shiota T, et al. Long-term exercise down-regulates leptin receptor mRNA in the arcuate nucleus. *Neuroreport*. 2004;15(4):713-716.