

运动对胰岛素抵抗 肝脏 AMPK 信号作用的研究述评

曹 姣

(广东第二师范学院 体育学院, 广州 510303)

摘 要: AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 是细胞内能量感应器, 运动可引起肝脏中 AMPK 活性增加, 与细胞内 miRNAs、固醇调节元件结合蛋白 (SREBPs)、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs)、核因子 κ B (NF- κ B) 等多种细胞因子相互作用, 参与细胞内多种生物学功能, 包括脂质代谢、炎症过程、线粒体的生物合成、胰岛素抵抗等, 改善肥胖、非酒精性脂肪肝和 2 型糖尿病等代谢性疾病。运动激活肝脏中 AMPK 信号通路, 参与胰岛素抵抗状态下肝脏脂代谢异常的机理调节。

关键词: 运动; 胰岛素抵抗; 肝脏; AMPK; SREBPs; NF- κ B

中图分类号: G804.7

文献标志码: A

文章编号: 1008-3596 (2018) 04-0071-07

胰岛素抵抗 (IR) 与多种因年龄增加所引发的慢性疾病有关, 肝脏在系统性 IR 中起着非常重要的作用^[1]。维持肝脏的正常生理功能是预防 IR 相关疾病如肥胖、非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 等的重要手段^[2]。随着慢性疾病的发病率逐年升高且呈年轻化趋势, 改善 IR 肝脏代谢功能成为当前运动医学研究的热点。AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 是细胞内能量感应器, 可通过与细胞内 miRNAs^[3-4]、固醇调节元件结合蛋白 (SREBPs)^[5]、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs)^[6]、核因子 κ B (NF- κ B)^[7] 等相互作用, 参与调节细胞内脂质代谢、炎症调节、IR 等生理过程, 与肥胖、NAFLD、2 型糖尿病 (T2DM) 等代谢性疾病相关。本文以 AMPK 信号为切入点, 阐述运动防治 IR 肝脏脂代谢功能异常发生发展的可能机制, 为今后 T2DM 乃至代谢综合征等相关慢性疾病的防治

提供参考。

1 胰岛素抵抗与肝脏脂代谢

脂代谢紊乱是 NAFLD、T2DM 等慢性疾病的重要特征。有研究发现, 在 T2DM 外周血糖升高之前, 机体便已经出现了脂质代谢异常现象^[8]。肥胖、NAFLD、T2DM 等慢性疾病均存在外周 IR, 引起脂质的异位沉积, 如沉积在肝脏和骨骼肌中。IR 可导致外周摄取和利用葡萄糖的能力下降, 过多的葡萄糖通过血液循环到达肝脏以甘油三酯 (TG) 形式沉积, 而肝脏自身为了减少 TG 的毒害作用, 通过向血液中释放更多的 TG, 使外周血中 TG 水平进一步升高。另外, 在 IR 情况下, 脂肪组织的脂质合成作用减弱而脂解作用加强, 通过释放自由脂肪酸 (FFA) 入血导致血浆该指标浓度升高, 过多的 FFA 随血液循环可达到肝脏合成 TG, 如此形成

收稿日期: 2018-05-09

基金项目: 广东省哲学社会科学“十三五”规划 2017 年度学科共建项目 (GD17XTY01); 广东第二师范学院博士科研专项经费研究项目 (2015ARF14); 广东第二师范学院校级质量工程项目 (2016ybzz05)

作者简介: 曹 姣 (1987—), 女, 湖南岳阳人, 讲师, 博士, 研究方向为运动与慢性疾病的防治及机理。

文本信息: 曹姣. 运动对胰岛素抵抗肝脏 AMPK 信号作用的研究述评[J]. 河北体育学院学报, 2018, 32 (4): 71-77.

恶性循环^[1]。外周循环血脂升高、肝脏中的过度脂质沉积导致氧化应激加强和 IR 进一步增加,不仅影响各代谢性疾病肝脏的正常功能,而且将导致病情的进一步恶化。

2 AMPK 信号与胰岛素抵抗肝脏脂代谢

2.1 AMPK 及其靶点的分子生物学特征

AMPK 是一种由 α -催化亚基、 β -调节亚基和 γ -调节亚基组成异源三聚体复合物,为一种存在于原始单细胞生物和哺乳动物细胞中的能量敏感酶。人类和啮齿动物分别由不同的基因表达两种亚型的 α -亚基和 β -亚基 ($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$; $\beta 1$ 、 $\beta 2$)、三种亚型的 γ -亚基 ($\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$)。 α -亚基 N-末端包含一个保守的 Ser/Thr 激酶区和苏氨酸 (Thr-172) 位点,该位点的磷酸化是其激酶活性所必需的。AMP 依赖的 LKB1 及 Ca^{2+} 依赖的 CaMKK β 是其主要的主要的上游磷酸化酶。当 ATP 产生减少 (如葡萄糖缺乏或缺氧) 或能量消耗增加 (如肌肉收缩),细胞内 AMP/ATP 的浓度将会增加,通过上游磷酸化酶作用,激活 AMPK,进一步促进脂肪酸氧化和葡萄糖转运,增加 ATP 生成^[9]。活化的 AMPK 可通过作用于下游因子,参与多种细胞生物学功能的改变,中和代谢综合征动物模型中观察到的诸多细胞异常,包括胰岛素抵抗、炎症和异位脂质沉积等。羧化酶 1/2 (ACC1/2)、HMG-CoA 还原酶是 AMPK 典型的直接靶点。AMPK 参与调节脂质代谢还通过一些相关转录因子,如 PPAR α 、SREBP1c 和碳水化合物反应元件结合蛋白 (ChREBP),通过维持肝脂质输出利用和吸收合成之间的平衡,在肝脂质代谢中起重要作用^[10]。AMPK 和沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1) 通路在炎症介质失活、炎症细胞募集和免疫细胞功能中起着关键作用。研究发现,肝细胞中 AMPK 的磷酸化能提高葡萄糖的利用率和脂肪酸利用。肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 治疗抑制了 AMPK 和 SIRT1 的磷酸化。此外,脂联素可以增加 HU-VECs 细胞中 AMPK 磷酸化水平,抑制 TNF- α 刺激的 NF- κ B 活性^[7]。

2.2 AMPK 信号在胰岛素抵抗肝脏脂代谢中的作用

研究显示,脂肪肝的代谢异常可能是由于 AMPK 磷酸化失调,AMPK 可能是治疗肝脏疾病的一个有效靶点。AMPK 激活可使细胞从合

成代谢转变为分解代谢状态,启动 ATP 产生途径,增加脂肪酸氧化,并抑制肝脂肪生成^[10]。高脂饮食构建 NAFLD 模型,结果显示,NAFLD 模型大鼠肝脏脂代谢紊乱,与此同时 SIRT1/AMPK 信号通路调节 SREBP1c、CPT、脂肪酸合成酶 (FAS)、固醇辅酶 A 去饱和酶 (SCD)、叉头蛋白 O1 (FoxO1) 的表达参与其中^[11]。Jiménez-Flores L M, et al 研究发现,15 周龄糖尿病 db/db 小鼠肝脏中 AMPK、PPAR γ 表达减少,NF- κ B 蛋白增加,且出现肝脏代谢紊乱和外周 IR^[12]。Veličković N, et al 研究结果显示,9 周高糖饮食喂养雄性 Wistar 大鼠肝脏内 NF- κ B、氨基末端激酶 (JNK) 通路激活,脂质沉积、IL-1 β 、TNF- α 增加, α -AMPK/AMPK 降低,SIRT1 表达增加,胰岛素敏感性降低^[13]。Wang C 等选取 IR 的 HepG2 细胞为研究对象,探讨 IR 肝细胞脂质积累的机制,结果显示,HepG2 细胞中的 IR 增加、脂质积累、AMPK 表达和活性降低、SREBP1c Ser³⁷² 含量增加,表明 AMPK/SREBP1c 参与调节^[10]。

3 运动对胰岛素抵抗肝脏脂代谢的影响与 AMPK 信号的关系

3.1 运动对胰岛素抵抗肝脏脂代谢的影响

长期运动能降低 16 周高脂饮食引起的肥胖小鼠的 IR,降低肝脏 CLK2 含量和肝脏脂肪沉积^[14]。高强度跑台运动 (2×24 min, 50%—90% VO_2 max) 能增加间歇性低氧诱导的 IR 大鼠全身胰岛素敏感性和肝脏中 AKT 磷酸化^[15]。24 周中等强度运动降低了高脂饮食介导的小鼠体重增加,降低系统 IR 和葡萄糖耐受,减轻肝脂肪变性和纤维化,降低 p62 蛋白表达^[16]。Tsuzuki T, et al 研究显示,10 周运动训练使 25 周龄肥胖大鼠腓肠肌和肝脏的热休克蛋白 72 (HSP72) 水平升高,葡萄糖耐量提高,此外,TG 和 FFA 水平显著下降^[8]。4 周运动训练能降低高脂饲料喂养小鼠肝脏中二酰基甘油和 TC 的积累,降低肝脏中脂肪酸转运蛋白白细胞分化抗原 36 (CD36) 和脂肪酸转运蛋白 4 (FATP4) 水平,减少脂肪酸进入肝细胞内^[17]。

3.2 AMPK 在运动改善胰岛素抵抗肝脏脂代谢中的作用

有氧运动可以改善 T2DM 小鼠模型血脂代谢、氧化应激标志物、IR 和血浆葡萄糖浓度,

通过 toll 样受体 4 (TLR4)-细胞外信号调节激酶 (ERK) /AMPK 介导的信号通路, 影响 T2DM 的进展^[18]。8 周耐力运动能增加 T2DM 肝脏 AMPK1/2 蛋白含量、AMPK α 1 和 AMPK α 2 和羧化酶 (ACC) 磷酸化水平, 增加肝脏瘦素受体和糖原, 显著降低 TG 和 FFA 水平^[19]。身体活动和运动训练改善了肥胖或 T2DM 肝脏 IR。相比之下, 身体活动导致了 AMPK、蛋白激酶 B (AKT) 和糖原合成激酶 3 β (GSK3 β) 磷酸化增加。此外, 自发性的跑台运动减少了高脂饮食大鼠肝脏 TG 水平, 增加了羧化酶磷酸化和葡萄糖的摄取。标准饮食喂养的 8 周龄 C57BL/6J 小鼠, 经 8 周跑台训练后, 增加了小鼠肝脏中胰岛素刺激的 AKT 和 GSK3 β 磷酸化, 减少细胞因子信号转导抑制分子 3 (SOCS3) 表达, 而对 AMPK 激活无显著影响^[20]。8 周运动训练显著降低了高脂饮食组大鼠体重、血浆瘦素、肝脏、骨骼肌和下丘脑中的瘦素受体和 SOCS3 mRNA^[21]。持续 3 小时跑台运动 (60%—70% VO₂max) 能增加 Swiss 小鼠肝脏和骨骼肌 AMPK-ACC 活性, 减少血糖和胰岛素血症, 增加胰岛素耐量。与此同时, 运动增加了肝脏和骨骼肌胰岛素清除酶和降解酶的水平^[22]。运动 4 周后肝脏巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 表达增加。而 MIF 处理肝细胞研究发现, AMPK 和 ACC 磷酸化作用增强, 伴随细胞内脂质氧化增加, 抑制 AMPK 降低 MIF 诱导的脂质氧化。结果表明, 运动时肝脏中 MIF 高度表达, 可能通过激活 AMPK 通路预防肝脂肪变性^[22]。此外 Yi X J, et al 研究急性运动对糖尿病大鼠的影响, 结果显示急性运动后 8—16 小时, 糖尿病大鼠肝脏中瘦素水平显著降低, 瘦素受体水平显著提高, 且 AMPK α 1/2 表达、AMPK α 1、AMPK α 2 和 ACC 磷酸化水平显著提高, 但对肝脏脂质和糖原沉积无显著影响^[19]。

3.3 AMPK 信号参与运动改善胰岛素抵抗肝脏脂代谢的分子机制

3.3.1 AMPK/SREBPs/PPAR α 机制

SREBPs 是一组螺旋-一环螺旋亮氨酸拉链转录因子家族, 是膜结合转录因子, 控制胆固醇和脂肪酸代谢相关酶基因的表达, 在脂肪生成、胰岛素敏感性和脂肪酸稳态中发挥着非常重要的作用。SREBPs 家族共包括有 SREBP1 (SREBP1 α 和 SREBP1c) 和 SREBP2。SREBP1 在代谢活

性较强的器官中高表达, 例如肝脏、脂肪组织和骨骼肌, 具有调节脂质代谢、脂肪生成及胰岛素效应作用^[6]。SREBP1c 在瘦素缺乏引起的高胰岛素抵抗和肥胖 (ob/ob) IR 大鼠脂肪肝中表达升高。通过激活 AMPK 可抑制肝脏中的 SREBP1c, 降低肝脏 TG 水平, 减轻脂肪变性^[5]。激活 AMPK 也可作用于 SREBP2, 调节肝脏中的 TC 和血浆中的极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 的水平。

运动可不同程度地作用于肝脏 SREBPs 参与脂代谢调节。Ngo Sock E T, et al 研究 8 周跑台运动对去卵巢大鼠脂代谢的影响, 结果显示, 运动训练显著降低大鼠脂肪和血浆 TG, 增加肝脏 SREBP2 mRNA 水平, 而对其他的基因如 LDL-R、低密度脂蛋白受体相关蛋白基因 1 (LRP-1) 和枯草溶菌素转化酶 9 (PCSK9) 等无显著影响^[23]。Côté I, et al 研究运动训练对 7 周饮食介导的动脉粥样硬化大鼠的影响, 结果显示, 与安静组比较, 运动组大鼠肝脏 TG 和 TC 含量显著减少, 而 SREBP1c mRNA 减少, MTP mRNA 增加^[24]。7 周高脂饮食介导 IR 大鼠经连续 10 周高强度运动训练或中等强度持续训练, 结果显示, 高强度间歇训练更有效地预防肝脏脂质积累, 可能通过调节参与肝脂肪生成 (SREBP1、ACC1、FAS) 和 β -氧化 (CPT1 α 、PPAR α) 基因的 mRNA 水平^[6]。Martínez R, et al 研究显示, 饮食和有氧训练综合干预提高了 NAFLD Zucker 大鼠的有氧能力, 降低其血浆葡萄糖和脂质代谢的生化参数, 以及肝脂肪酸分子和核转录因子 SREBP1c、PPAR α 、肝 X 受体 (LXR) 的基因表达, 降低脂肪生成酶活性, 增加脂肪分解酶活性^[25]。运动导致增加高脂饮食 C57BL/6 小鼠肝脏 pAMPK α (Thr172)、pACC 和 SIRT1 蛋白, 降低 SREBP1c、脂质 1 (lipid 1) 和 FAS mRNA 水平; 运动训练还通过促进 PPAR α 和其靶基因 CPT1 α 的表达, 增加脂肪酸氧化, 降低肝脏 TG 含量^[5]。高强度间歇训练 (游泳) 导致高脂饮食介导的 C57BL/6 小鼠体重、血糖、葡萄糖耐受性和肝脂质显著下降, 减少炎症标志物, 增加肝脏中 β -氧化和 PPAR α 水平, 降低肝脏脂肪生成和 PPAR γ 水平^[26]。游泳训练能有效提高高脂组大鼠胰岛素敏感性, 通过影响肝脏和骨骼肌脂质代谢 (如 FABP)、能量代谢 (如 CPT1 和 PPAR) 和胰岛

素信号转导相关蛋白的表达来预防 IR^[27]。

3.3.2 AMPK /NF- κ B/TNF- α 机制

慢性系统性炎症反应能导致脂质的异位沉积,引起内质网应激、氧化应激和细胞凋亡导致器官损伤。研究表明,肝脏脂肪变性慢性炎症之间存在紧密联系,关键的调节因子可能是 NF- κ B^[28]。各种内源性因素的刺激,如 ROS、TNF- α 、白细胞介素-1 (IL-1) 等, I κ B 激酶 (IKK) 激活磷酸化 I κ B,进一步发生泛素化依赖和蛋白酶体依赖的降解,激活的 NF- κ B 又可促使单核巨噬细胞和淋巴细胞分泌 TNF- α 、IL-1,由此形成级联反应。

5 周游泳运动能显著降低高脂高糖饮食喂养的大鼠肝脏脂质沉积和 IR,减少肝脏 IL-6、TNF- α 和血浆 ALT、AST 水平^[29]。Zhang G, et al 选取 c57BL/BJ 小鼠为研究对象,观察 13 周游泳训练对高胰岛素依赖型肥胖及相关的 IR 和炎症的影响,结果显示,游泳训练可显著降低炎症介质 TNF- α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 的含量,降低 IR^[30]。16 名男性糖尿病患者进行 16 周 (每周 3 次) 有氧运动和抵抗运动的综合训练,结果显示,受试者血浆瘦素、视黄醇结合蛋白 4 (RBP4)、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 均显著性降低,而胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 水平显著增加,发挥抗炎效应^[31]。长期运动训练降低了高脂饮食饲养的 NASH 大鼠肝脏 IL-1 β 增加、IL-6 和转化生长因子 β (TGF- β); 运动也降低高脂饮食喂养大鼠肝脏 IRS-1Ser³⁰⁷/总 IRS-1 的比例,总 ERK、总 JNK、活化 JNK 的表达、活化 AKT /总 AKT 比率^[32]。Botezelli J D, et al 研究 8 周三种不同的运动形式 (有氧训练、力量训练和有氧+力量训练) 对高糖饮食介导的代谢综合征大鼠的影响,结果显示,力量训练对高糖介导的 IR 大鼠葡萄糖稳态、胰岛素敏感性、肝脂含量的影响均优于其他两种运动形式。这三种运动形式都通过肝脏和肌肉 JNK 磷酸化和 NF- κ B 激活,降低炎症、TG 含量和炎症通路^[28]。

3.3.3 miRNA /AMPK

MicroRNAs (miRNAs) 是代谢性疾病潜在的治疗靶点。最近的研究表明,miRNAs 参与肝脂肪变性的发病机制,包括 miR-21、27、33、34a、122、143、370、212、378b、1224-5p 等^[3-4]。miR-1224-5p 抑制剂显著降低了高脂饮

食喂养小鼠肝脏脂肪生成和脂肪变性,而 miR-1224-5p 模拟物促进了 C57BL/6 小鼠肝脏脂质积累。研究同时发现,AMPK α 1 是 miR-1224-5p 的直接靶点。miR-1224-5p 可连接到 AMPK α 3' 非翻译区,抑制 AMPK α 1 蛋白的表达及其下游分子。此外 AMPK 也能抑制肝脏 miR-1224-5p 的表达^[3]。瘦素受体缺陷的 db/db 小鼠肝脏脂质沉积增加,其机制可能是通过 AMPK 磷酸化下调 SREBP1c,进一步抑制 FAS 和 SCD1 活性,其中 miR-34a 和 miR-33 参与这一调节^[4]。急性和慢性运动均能降低饮食介导的肥胖 SD 大鼠系统 IR,减少肝脏脂质沉积、NFE2、miR-423-5p 表达和血浆 FFA 水平;增加胰腺衍生因子抗体 (FAM3A) mRNA 和蛋白表达、ATP 水平和 Akt 磷酸化。提示运动通过介导肝脏 NFE2/miR-423-5p 和 FAM3A-ATP-Akt 改善肥胖 SD 大鼠肝脏和系统 IR^[32]。5 周耐力锻炼降低了老年人肝脏脂肪含量和血清成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 的水平,提示运动诱导老年人肝脏脂肪减少且介导了血清 FGF21 水平降低^[33]。16 周有氧运动可减轻高脂饮食小鼠肝脂肪变性,miR-212 mRNA 和蛋白过度表达,FGF-21 蛋白表达减少,提示运动预防 NAFLD 的作用通过下调 miR-212 作用于 FGF-21^[34]。4 周低氧运动可通过降低 miR-378b 的表达,提高高脂饮食诱导肥胖大鼠的耐受性,通过降低 CPT1A 蛋白表达,增加 FAS/CPT1A 的表达从而降低肥胖大鼠肝脏的脂肪酸线粒体氧化^[35]。Ohde D, et al 研究耐力运动对肥胖表型大鼠 IR 相关因子的影响,结果显示,运动可能通过增加肝脏总 AKT 和 pAKT 含量,增加 pAMPK,其中 miRNA-21、27、33、122、143 参与其中^[36]。

3.3.4 SREBP1/RBP4/ PGC-1

RBP4 升高与 IR、NAFLD、糖尿病发生有关。RBP4 是 21 kDa 的全反式视黄醇转运体,在血浆中循环。RBP4 主要在肝脏中合成,但也由脂肪组织产生,并与更大的蛋白质结合增加其分子质量,以避免被肾小球滤过。研究显示,RBP4 能促进 SREBP1 水平和转位,继而增加生脂基因 (包括 FAS、ACC1 和 DGAT-2) 的表达,增加 PGC-1 mRNA 和蛋白水平^[37]。Cui J, et al 研究 8 周 (5 次/周, 60 min/次) 三种不同强度的运动——分别为低强度运动组 (15—18 m/min)、中等强度运动组 (21—25 m/min)、

高强度运动组 (28—32 m/min) ——对肥胖大鼠的影响。研究显示, 较中等强度运动组, 低强度运动组、高强度运动组大鼠有更高的 IR、更低的胰岛素水平和内脏脂肪组织 RBP4 mRNA; 较低强度运动组, 中等强度组和高强度运动组大鼠肝脏 RBP4 mRNA 表达更低^[38]。5 周跑台运动 (15—20 m/min, 20 min/d) 可显著改善 T2DM 大鼠的 IR, 降低血清 RBP4 浓度和内脏脂肪组织及骨骼肌中 RBP4 水平, 而对肝脏 RBP4 无显著影响^[37]。运动对 IR 肝脏 RBP4 变化影响不同的原因可能与动物模型的选择以及运动训练强度的安排有关。

综上所述, 运动对 IR 肝脏脂代谢的作用机制, 是由众多的细胞因子参与调节, 而这些因子分布在多个层次上, 相互影响, 完成共同的代谢功能。在调节脂代谢异常过程中, AMPK 信号起重要作用。运动可引起肝脏中 AMPK 信号的激活, 参与调节 IR 下肝脏脂代谢性疾病问题。运动引起 AMPK 通路的变化为以上作用效应提供了可能机制。

参考文献:

- [1] Perry R J, Shulman G I. Treating fatty liver and insulin resistance[J]. *Aging (Albany NY)*, 2013, 5 (11): 791.
- [2] Kurauti M A, Freitas-Dias R, Ferreira S M, et al. Acute exercise improves insulin clearance and increases the expression of insulin-degrading enzyme in the liver and skeletal muscle of Swiss mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0160239.
- [3] Chen T, Yan D, Cheng X, et al. MiR-1224-5p enhances hepatic lipogenesis by targeting adenosine monophosphate-activated protein kinase $\alpha 1$ in male mice[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(5): 2008.
- [4] Pang D, You L, Zhou L, et al. Averrhoa carambola free phenolic extract ameliorates nonalcoholic hepatic steatosis by modulating mircoRNA-34a, mircoRNA-33 and AMPK pathways in leptin receptor-deficient db/db mice[J]. *Food Funct*, 2017, 8(12): 4496.
- [5] Cho J, Lee I, Kim D, et al. Effect of aerobic exercise training on non-alcoholic fatty liver disease induced by a high fat diet in C57BL/6 mice[J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2014, 18(4): 339.
- [6] Wang N, Liu Y, Ma Y, et al. High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice[J]. *Life Sci*, 2017(191): 122-131.
- [7] Chen Y, Zheng Y, Liu L, et al. Adiponectin inhibits TNF- α -activated PAI-1 expression via the cAMP-PKA-AMPK-NF- κ B axis in human umbilical vein endothelial Cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2342.
- [8] Tsuzuki T, Kobayashi H, Yoshihara T, et al. Attenuation of exercise-induced heat shock protein 72 expression blunts improvements in whole-body insulin resistance in rats with type 2 diabetes[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2017, 22(2): 263.
- [9] Li Z P, Xu J Y, Zheng P Y, et al. Hawthorn leaf flavonoids alleviate nonalcoholic fatty liver disease by enhancing the adiponectin/AMPK pathway[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 17295.
- [10] Wang C, Li Y, Hao M, et al. Astragaloside IV Inhibits Triglyceride Accumulation in Insulin-Resistant HepG2 Cells via AMPK-Induced SREBP-1c Phosphorylation[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 16 (9): 345.
- [11] Yao H, Tao X, Xu L, et al. Dioscin alleviates non-alcoholic fatty liver disease through adjusting lipid metabolism via SIRT1/AMPK signaling pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2018(131): 51.
- [12] Jiménez-Flores L M, López-Briones S, Macías-Cervantes M H, et al. A PPAR γ , NF- κ B and AMPK-dependent mechanism may be involved in the beneficial effects of curcumin in the diabetic db/db mice liver[J]. *Molecules*, 2014, 19(6): 8 289.
- [13] Velicković N, Teofilović A, Ilić D, et al. Modulation of hepatic inflammation and energy-sensing pathways in the rat liver by high-fructose diet and chronic stress[J]. *Eur J Nutr*, 2018 (29). doi: 10.1007/s00394-018-1730-1.
- [14] Muñoz V R, Gaspar R C, Kuga G K, et al. Exercise decreases CLK2 in the liver of obese mice and prevents hepatic fat accumulation[J]. *J Cell Biochem*, 2018(25). doi: 10.1002/jcb. 26780.
- [15] Pauly M, Assense A, Rondon A, et al. High intensity aerobic exercise training improves chronic intermittent hypoxia-induced insulin resistance without basal autophagy modulation[J]. *Sci Rep*, 2017, 3(7): 43663.
- [16] Wang B, Zeng J, Gu Q. Exercise restores bioavailability of hydrogen sulfide and promotes autophagy influx in livers of mice fed with high-fat diet[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(6): 667.
- [17] Jordy A B, Kraakman M J, Gardner T, et al. A-

- nalysys of the liver lipidome reveals insights into the protective effect of exercise on high-fat diet-induced hepatosteatosis in mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(9): E778.
- [18] Wang M, Li S, Wang F, et al. Aerobic exercise regulates blood lipid and insulin resistance via the toll-like receptor 4-mediated extracellular signal-regulated kinases/AMP-activated protein kinases signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 8339.
- [19] Yi X J, Cao S C, Chang B, et al. Effects of acute exercise and chronic exercise on the liver Leptin-AMPK-ACC signaling pathway in rats with type 2 Diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2013(17): 946432.
- [20] Sarvas J L, Otis J S, Khaper N, et al. Voluntary physical activity prevents insulin resistance in a tissue specific manner [J]. *Physiol Rep*, 2015, 3(2): e12277.
- [21] Kang S, Kim K B, Shin K O. Exercise training improves leptin sensitivity in peripheral tissue of obese rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 435(3): 454.
- [22] Moon H Y, Song P, Choi C S, et al. Involvement of exercise-induced macrophage migration inhibitory factor in the prevention of fatty liver disease[J]. *J Endocrinol*, 2013, 218(3): 339.
- [23] Ngo Sock E T, Chapados N A, Lavoie J M. LDL receptor and Pcsk9 transcripts are decreased in liver of ovariectomized rats; effects of exercise training[J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(8): 550.
- [24] Côté I, Ngo Sock E T, Lévy É, et al. An atherogenic diet decreases liver FXR gene expression and causes severe hepatic steatosis and hepatic cholesterol accumulation; effect of endurance training [J]. *Eur J Nutr*, 2013, 52(5): 1523.
- [25] Martínez R, Kapravelou G, Donaire A, et al. Effects of a combined intervention with a lentil protein hydrolysate and a mixed training protocol on the lipid metabolism and hepatic markers of NAFLD in Zucker rats[J]. *Food Funct*, 2018, 9(2): 830.
- [26] Motta V F, Aguila M B, Mandarim-DE-Lacerda C A. High-intensity interval training (swimming) significantly improves the adverse metabolism and comorbidities in diet-induced obese mice [J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 2016, 56(5): 655.
- [27] Song A, Wang C, Ren L, et al. Swimming improves high-fat induced insulin resistance by regulating lipid and energy metabolism and the insulin pathway in rats[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(6): 1671.
- [28] Botezelli J D, Coope A, Ghezzi A C, et al. Strength training prevents hyperinsulinemia, insulin resistance, and inflammation independent of weight loss in fructose-fed animals[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 31106.
- [29] Dallak M A, Bin-Jaliah I, Albawardi A, et al. Swim exercise training ameliorates hepatocyte ultrastructural alterations in rats fed on a high fat and sugar diet[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2018, 42(2): 155.
- [30] Zhang G, Yu P, Liu X. Swim Training Attenuates Inflammation and Improves Insulin Sensitivity in Mice Fed with a High-Fat Diet[J]. *Int J Endocrinol*, 2017(10): 5940732.
- [31] Annibalini G, Lucertini F, Agostini D, et al. Concurrent Aerobic and Resistance Training Has Anti-Inflammatory Effects and Increases Both Plasma and Leukocyte Levels of IGF-1 in Late Middle-Aged Type 2 Diabetic Patients[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017(21): 3937842.
- [32] Passos E, Pereira C D, Gonçalves I O, et al. Role of physical exercise on hepatic insulin, glucocorticoid and inflammatory signaling pathways in an animal model of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Life Sci*, 2015(123): 51.
- [33] Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, et al. Endurance exercise reduces hepatic fat content and serum fibroblast growth factor 21 levels in elderly men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 191.
- [34] Xiao J, Bei Y, Liu J, et al. miR-212 downregulation contributes to the protective effect of exercise against non-alcoholic fatty liver via targeting FGF-21[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(2): 204.
- [35] Lu Y L, Jing W, Feng L S, et al. Effects of hypoxic exercise training on microRNA expression and lipid metabolism in obese rat livers[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15(9): 820.
- [36] Ohde D, Brenmoehl J, Walz C, et al. Comparative analysis of hepatic miRNA levels in male marathon mice reveals a link between obesity and endurance exercise capacities[J]. *J Comp Physiol B*, 2016, 186(8): 1067.
- [37] Mansouri M, Nikooie R, Keshtkar A, et al. Effect of endurance training on retinol-binding protein 4 gene expression and its protein level in

adipose tissue and the liver in diabetic rats induced by a high-fat diet and streptozotocin[J]. J Diabetes Investig, 2014, 5(5): 484.

[38] Cui J, Bai Y, Li M, et al. Effects of different intensity exercise on blood glucose, adolescent obesity rats insulin sensitivity and RBP4[J]. Wei Sheng Yan Jiu, 2014, 43(4): 535.

Review of the Studies on Effects of Exercising on
AMPK Signaling in the Liver with Insulin Resistance

CAO Jiao

(Department of Physical Education, Guangdong University of Education, Guangzhou 510303, China)

Abstract: AMPK is a cellular energy sensor, and exercise could increase AMPK activity in the liver, which interacts with the intracellular miRNAs, sterol regulatory element binding protein (SREBPs), peroxisomal proliferator activating receptor (PPARs), nuclear factor kappa B (NF-kappa B), and participates in a variety of biological function in the cell, including the biosynthesis of mitochondria, ectopic lipid deposition, angiogenesis, inflammation, insulin resistance and so on. And finally it helps improve metabolic diseases such as obesity, nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. Exercise helps activate AMPK pathway in liver, and then it participates in the mechanism regulation of abnormal lipid metabolism in liver under insulin resistance.

Key words: exercise; insulin resistance; liver; AMPK; SREBPs; NF-κB