

运动干预T2DM肝脏脂代谢作用研究进展

刘宇婷¹, 郑之然¹, 刘雨露¹, 刘小玮^{1,2}, 汪晓莉¹, 昌杰杰¹, 张媛^{1,3*}

(¹南京体育学院运动健康学院, 南京 210014; ²无锡市惠山区康复医院, 无锡 214100;

³上海交通大学系统生物医学研究院运动转化医学中心, 上海 200240)

摘要: 肝脏是人体重要的能量代谢枢纽, 可进行脂质的摄入、从头合成、氧化和分泌等一系列代谢活动。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者常出现肝脏脂代谢紊乱, 且伴随肥胖、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)等疾病的发生。运动为改善T2DM症状的有效方式, 同时具有改善肝脏脂代谢的作用。本文旨在对近年来运动改善T2DM肝脏脂代谢的相关研究进行综述, 阐述运动通过改善肝脏胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、氧化应激、优化线粒体质量及促进肝脏、肌肉因子分泌等途径, 减少肝脏脂质沉积、减轻炎症反应并提高脂质氧化水平, 从而缓解T2DM肝脏脂代谢紊乱, 为运动干预T2DM肝脏脂代谢紊乱提供参考和依据。

关键词: 2型糖尿病; 运动; 肝脏; 脂代谢

Mechanism of exercise intervention on liver lipid metabolism in T2DM patients

LIU Yuting¹, ZHENG Zhiran¹, LIU Yulu¹, LIU Xiaowei^{1,2}, WANG Xiaoli¹, CHANG Jiejie¹, ZHANG Yuan^{1,3*}

(¹Nanjing Sports Institute, College of Sports and Health, Nanjing 210014, China;

²Rehabilitation Hospital of Huishan Wuxi, Wuxi 214100, China;

³Shanghai Jiao Tong University, Shanghai Center for Systems Biomedicine, Shanghai 200240, China)

Abstract: Liver is an important energy metabolism hub of human body, which can carry out a series of metabolic activities such as lipid intake, *de novo* synthesis, oxidation and secretion. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients often have liver lipid metabolism disorder, which is easily associated with obesity, nonalcoholic fatty liver disease and other diseases. Exercise is an effective way to control type 2 diabetes mellitus symptoms and improve liver lipid metabolism. The purpose of this paper is to discuss the related research of exercise on improving liver lipid metabolism in T2DM in recent years. It is expounded that exercise can reduce liver lipid deposition, reduce inflammatory reaction and improve lipid oxidation level through improving liver insulin resistance, oxidative stress, mitochondrial function and promoting myokines, hepatokines secretion objective to provide reference and basis for reasonable exercise intervention on type 2 diabetes mellitus and improvement of liver lipid metabolism disorder.

收稿日期: 2022-01-29

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(32000839); 江苏省科技厅基础研究计划(自然科学基金)面上项目(BK20191473); 江苏省高校“青蓝工程”项目([2021]11); 中国博士后基金项目(2018M641990); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX21_1981); 江苏省高校大学生创新创业训练计划项目(202010330091N)

第一作者: E-mail: 2934561238@qq.com

*通信作者: E-mail: beibei82506@126.com

Key Words: type 2 diabetes mellitus; exercise; liver; lipid metabolism

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为特征的机体代谢紊乱性疾病, 表现为血糖水平异常升高, 并伴随着肝脏糖脂代谢异常。肝脏是机体重要的能量代谢器官, 在平衡机体糖脂代谢、调节血脂稳态方面发挥重要作用, 是胰岛素作用的主要靶组织。T2DM常伴随肝脏脂代谢紊乱, 其患者易出现非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、肝硬化与肝癌等并发症, 据调查, 约70%的T2DM病人同时患有NAFLD^[1], 可见肝脏代谢紊乱与T2DM具有密切联系。T2DM血脂异常、IR等特征均与肝脏脂肪变性有关, 而肝脂肪变性是NAFLD的显著特点^[2]。运动是治疗T2DM的有效手段, 机体通过运动可提高胰岛素敏感性、减少脂质沉积、增加机体能量消耗、调节肝脏糖脂代谢水平, 对T2DM产生良好的治疗作用, 具有经济、无副作用、患者易接受等优点。研究表明, 运动可以减少T2DM患者的肝脏脂质含量, 对T2DM肝脏脂代谢紊乱有改善作用^[3]。本文通过对肝脏脂代谢过程、T2DM脂质代谢特点、运动对肝脏脂代谢的影响及运动干预T2DM肝脏脂代谢的分子机制等方面进行综述, 为运动干预T2DM肝脏脂代谢紊乱的治疗提供依据。

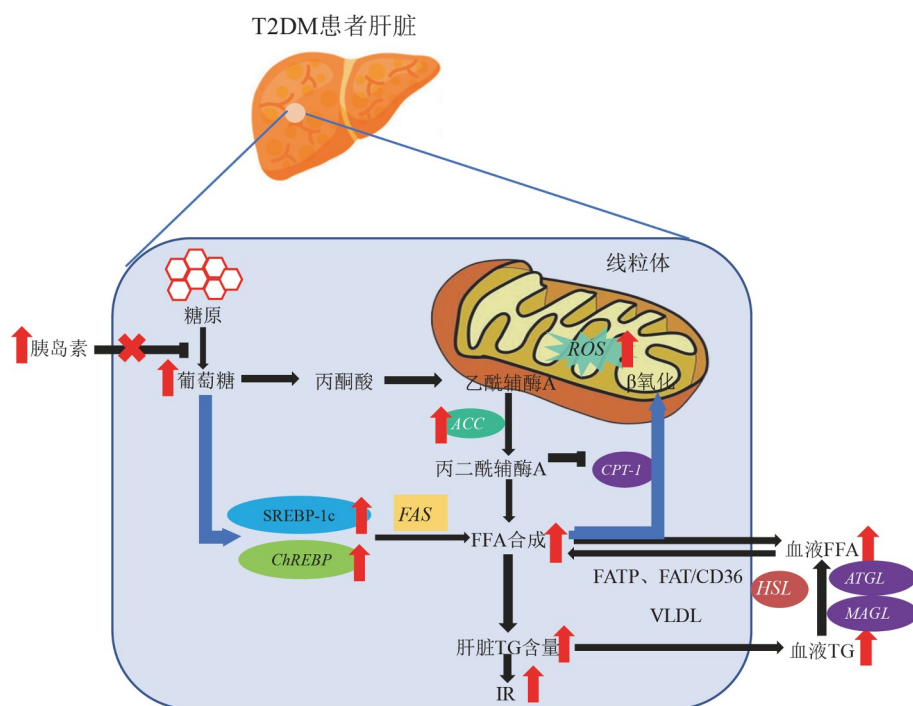
1 肝脏脂质代谢

肝脏脂质代谢包括肝脏脂肪酸(free fatty acid, FFA)摄入、脂肪从头合成、脂肪氧化和脂质分泌四个方面。脂肪组织及血液中甘油三酯水解生成的FFA是肝脏脂肪摄入的主要来源。FFA随血液循环到达肝脏, 大部分FFA借助脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP)、脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, FAT/CD36)跨膜进入肝细胞^[4], 摄入的FFA可被肝脏分解利用或在肝脏中重新合成甘油三酯, 其余FFA通过扩散作用进入细胞。肝脏是脂肪从头合成的主要场所, 此过程受乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)与脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)调控合成新的脂肪酸。当肝脏脂肪酸合成超过脂肪酸氧化

时, 过量甘油三酯在肝脏内堆积, 导致脂肪异位沉积^[5]。脂肪从头合成受甾醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)和碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)转录因子调控^[6,7]。提高肝脏组织线粒体肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyl transferase-1, CPT-1)活性可提高胰岛素的敏感性并加速外周脂肪酸氧化, 肝脏中累积的甘油三酯在脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)、激素敏感性脂肪酶(hormone sensitive lipase, HSL)和单酰甘油脂肪酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)作用下生成甘油并促进FFA释放和氧化, 改善肝脏脂质代谢^[8]。此外, 肝脏中的甘油三酯也可在细胞内质网中合成胆固醇, 以极低密度脂蛋白胆固醇的形式分泌进入血液, 被机体各组织器官吸收利用, 微粒体甘油三酯转运蛋白在合成极低密度脂蛋白中发挥重要作用, 抑制其活性可导致甘油三酯转运减少、极低密度脂蛋白合成速率降低, 减少肝脏脂质沉积^[9]。

2 2型糖尿病肝脏脂代谢

高脂饮食与低身体活动量是导致T2DM的主要原因^[10]。肝脏可参与调节机体脂质合成及血脂稳态, 是调控脂质代谢的重要枢纽, T2DM患者常伴随肝脏IR与脂代谢紊乱。如图1所示, T2DM患者肝脏发生IR, 高胰岛素环境使肝糖原分解产生的葡萄糖增加, 致使乙酰辅酶A生成增多, 乙酰辅酶A在ACC酶的作用下使丙二酰辅酶A的生成呈上升趋势, 促进肝细胞FFA合成, 同时抑制线粒体脂肪酸氧化酶活性, 抑制 β 氧化, 降低线粒体脂肪酸氧化水平。T2DM机体的高葡萄糖水平可导致SREBP-1c、ChREBP转录因子水平增高, 在FAS酶作用下, 促进肝细胞FFA合成。肝细胞内FFA合成增加, 导致肝脏甘油三酯合成增多, 同时使血液FFA水平上升。血液中的甘油三酯可在HSL、ATGL、MAGL等脂代谢酶作用下加剧血液FFA水平升高, 高水平FFA在FATP、FAT/CD36等酶的作用下加速



TG: 甘油三酯; ROS: 活性氧(reactive oxygen species); VLDL: 极低密度脂蛋白

图1 2型糖尿病肝脏脂代谢作用机制图

转运至肝脏中,进一步导致肝脏甘油三酯大量沉积,形成肝脏糖脂代谢紊乱的恶性循环。其次,T2DM在IR作用下加重肝脏脂质堆积,会导致肝脏出现内质网应激、细胞损伤甚至凋亡等现象^[11]。因此,IR在T2DM肝脏脂代谢过程中扮演了重要角色。

T2DM患者血脂四项指标较正常个体有显著差异。陈璇等^[12]的研究结果显示,T2DM大鼠的IR指数、血清总胆固醇、极低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、FFA水平较正常大鼠均升高,高密度脂蛋白胆固醇水平降低,提示大鼠血脂异常。秦凤等^[13]的研究显示,与健康对照组大鼠相比,IR组大鼠体内对脂肪 β 氧化起关键作用的ACC和CPT-1表达水平显著降低,进而降低了IR组大鼠脂肪酸 β 氧化水平。脂肪酸氧化速率受血液中FFA浓度及催化脂肪酸 β 氧化的一系列酶活性调节,而脂肪合成速率受FAS、ACC酶以及转录调控因子SREBP-1c、ACC基因表达水平的影响。如果肝脏组织中脂肪合成速率大于氧化速率,即可导致肝脏甘油三酯积累,加剧肝脏IR^[14]。由此可见,肝脏IR与血脂异常及肝脏脂质异位沉积关系密切,T2DM肝脏组织发生IR可导致肝脏脂肪合成速率显著增高,

进而引发肝脏脂质沉积与脂代谢紊乱。

3 运动对肝脏脂代谢的影响

20世纪70年代期,学者们逐渐关注到运动对肝脏脂代谢的影响,发现运动训练使Zucker(肥胖)大鼠及高脂饮食诱导肥胖大鼠的血浆及肝脏组织中甘油三酯含量显著下降;同样,在运动干预2型糖尿病大鼠模型的研究中发现,运动可显著降低肝脏FAS及ACC的蛋白质表达水平,提高ACC的磷酸化水平^[15]。运动训练还可增加肝脏线粒体的数量及氧化水平,进一步激活AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),降低肝脏脂质生成^[16]。

3.1 急性运动对肝脏脂代谢的影响

急性运动使肝脏局部血流减少,通过肝糖原分解与糖异生作用增加葡萄糖的输出量,随着运动强度和持续时间的增加,这些变化会进一步加剧,以维持稳定的血糖浓度。安静状态下,约40%的循环脂肪酸被肝脏吸收,这些脂肪酸在肝脏中部分将转化为酮体或被氧化,部分被酯化为甘油三酯储存起来。其中,甘油三酯在肝脏中可被重新包装并以极低密度脂蛋白的形式分泌入血,脂

蛋白脂酶在甘油三酯代谢过程中起重要作用, 急性运动对脂肪组织中的脂蛋白脂酶活性影响较小^[2]。急性运动的激素反应使大多脂肪酸随血流分布至收缩肌肉, 尽管肌细胞内甘油三酯衍生的脂肪酸也有少量贡献, 但循环中脂肪酸的氧化作用是急性运动时脂肪参与供能的主要来源^[15]。人体和动物实验均发现, 60~90 min/d 单次运动可使循环脂肪酸水平及运动后3~4 h 肝脏甘油三酯含量显著增高, 并在运动后24 h 内恢复至安静水平^[16]。另有研究发现, 剧烈运动和/或长时间高强度急性运动可能会给肝脏带来负面影响, 如导致肝脏组织发生炎症反应、改变药物动力学代谢能力、诱发氧化应激以及增加肝脏转氨酶的释放等^[17]。因此, 单次急性运动对肝脏脂代谢的调节作用有限, 长期运动可能是调节肝脏脂代谢更加有效的干预方式。

3.2 长期运动对肝脏脂代谢的影响

机体在长期运动干预下会发生一系列适应性改变, 如提高肝脏、骨骼肌等组织的胰岛素敏感性, 促进骨骼肌对葡萄糖的摄取, 降低脂肪组织的合成作用, 进而减少脂肪组织质量, 这些变化有利于降低肝脏对FFA的吸收, 调节血脂水平, 改善肝脏脂代谢^[18]。在高脂诱导大鼠肥胖的模型研究中, 长期运动训练可以发挥调节脂质代谢、增加大鼠肝脏能量消耗的作用。*MiRNA-378b*为调控大鼠肝脏脂质代谢的关键基因, 长期训练可以降低其在大鼠肝脏中的表达, 从而改善肝脏脂代谢^[19]。长期运动还可以增加脂肪酸结合蛋白的含量及脂肪酸氧化酶的活性, 提高脂肪的代谢能力, 减轻肝脏脂肪变性。对啮齿类动物的研究发现, 长期运动干预可降低ACC及FAS活性, 提高线粒体柠檬酸合酶、 β 羟辅酶A脱氢酶和细胞色素C氧化酶等 β 氧化相关酶的活性, 从而提高线粒体 β 氧化水平, 调节机体脂代谢水平。FAS与ACC受SREBP-1c和ChREBP调节, 当机体外周胰岛素敏感性增强时, FAS、ACC表达水平受转录调控抑制, 致使肝脏脂肪的从头合成作用减弱^[15]。由此可见, 长期运动一方面提高了线粒体的 β 氧化水平, 同时抑制了肝脏脂肪合成, 达到改善肝脏组织脂质代谢的目的。

4 运动干预T2DM肝脏脂代谢的分子机制

4.1 运动改善肝脏IR, 减少脂质沉积

肝脏组织IR可导致肝细胞内FFA生成与转运失衡, 诱发外周脂肪分解, 促进FFA向肝脏转移, 加剧肝脏脂肪沉积^[20]。有氧运动、抗阻运动、高强度间歇等运动方式通过调节肝脏胰岛素的敏感性和葡萄糖代谢, 均可有效直接地调节肝脏IR水平, 改善肝脏脂代谢。中等强度有氧运动可激活肝脏AMPK及下游磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine protein kinase, Akt)通路, 促进肝脏葡萄糖摄取及肝糖原合成, 进而提高肝脏组织对胰岛素的敏感性, 改善IR^[21]。抗阻运动可改善T2DM引发的胰岛结构紊乱、脂质沉积等病理组织学改变, 通过上调葡萄糖转运蛋白-4和胰岛素受体底物-1的表达降低血糖浓度并提高胰岛素敏感性^[22]。肝脏组织中, 胰岛素信号是葡萄糖被胰吸收的关键环节。研究表明, 运动训练激活了肝脏胰岛素信号转导, 提高了肝脏胰岛素敏感性, 增加了肝脏中葡萄糖转运蛋白2的表达, 改善了糖尿病前期胰岛素信号通路的传导缺陷^[23]。

此外, 运动训练可通过作用于其他组织, 间接改善肝脏IR, 减少脂质沉积。首先, 骨骼肌组织胰岛素敏感性的提高对改善机体整体IR水平具有重要贡献。运动一方面通过PI3K/Akt通路促进葡萄糖转运蛋白4转运至肌细胞膜, 提高葡萄糖的运输能力^[24]。另一方面, 有氧联合抗阻运动能有效促进肌肉蛋白质合成, 增加胰岛素受体表达, 提高葡萄糖利用率^[25]。因此, 运动能够显著缓解骨骼肌组织IR水平, 其对肝脏组织IR的调节也具有积极作用。其次, 有研究表明, 有氧运动通过增加外周组织尤其是白色脂肪组织的胰岛素敏感性、调控脂肪因子的分泌、降低内脏白色脂肪质量、减少血浆及运输至肝脏内的FFA含量、降低肝脏脂肪含量, 改善肝内脂质代谢^[26]。石新娟^[27]发现, 8周游泳运动改善T2DM小鼠肝脏脂肪沉积的机制与抑制肝脏脂肪酸摄入蛋白质和脂肪生成因子表达相关。因此, 运动可通过增强脂肪组织胰岛素敏感性, 维持血脂稳态, 抑制脂质堆积于肝脏。综上, 机体通过不同的运动方式, 可直接或

间接改善肝脏IR水平,调节肝脏脂肪生成,降低机体血脂水平,减少输入至肝脏的FFA含量,缓解肝脏脂质沉积。

4.2 运动改善肝脏氧化应激,降低炎症反应

氧化应激是NAFLD发生的主要风险,炎症反应也在NAFLD的发展中起核心作用。NAFLD与T2DM关系密切,T2DM患者常伴随NAFLD的发生,出现肝脏脂代谢异常,导致过量的脂质在肝脏中异位沉积。研究发现,NAFLD患者丙二醛、氢过氧化物和DNA氧化产物等脂质过氧化水平增高,超氧化物歧化酶、谷胱甘肽等抗氧化酶活性降低,这些改变可诱导机体氧化系统与抗氧化系统失衡,产生过量ROS,导致氧化应激,严重时出现细胞凋亡^[28]。肝脏脂质沉积的程度与肝细胞氧化应激水平相关,如轻微肝脏脂肪积累会激活肝脏组织对FFA脂毒性的适应性反应,而过量脂质沉积将显著提高细胞的氧化应激水平,伴随脂质过氧化水平增高与促炎因子释放,诱导炎症反应^[29]。T2DM合并NAFLD患者肝脏出现糖脂代谢紊乱,诱导ROS过量产生引发氧化应激,过量的ROS及氧化应激会诱导炎症细胞大量聚集产生炎症反应,核转录因子- κ B为炎症信号通路的关键因子,在ROS及炎症因子刺激下被进一步激活,机体通过调控核转录因子- κ B降低氧化应激与炎症反应水平^[30]。

运动是改善肝脏组织氧化与抗氧化失衡、降低炎症反应的一种有效的干预手段。急性剧烈运动可增加肝脏ROS水平,引发短暂炎症反应,而长期规律运动则会增强肝脏的抗氧化能力与线粒体功能,降低氧化应激水平,提高肝脏抗氧化和抗炎作用^[31]。例如,有氧运动可提高大鼠肝脏谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶的活性,降低丙二醛含量,从而降低氧化应激水平,同时改善脂质代谢^[30]。Dallak等^[32]报道,5周游泳运动能显著降低高脂高糖饮食诱导的大鼠肝脏脂质沉积,并降低肝脏白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、血浆谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平。此外,运动联合其他补充剂或药物干预也在改善肝脏氧化应激及抗炎作用中发挥重要作用。有氧运动联合黑果枸杞色素干预能促进肝脏脂肪酸氧化,减少肝细胞中的脂质蓄积,提高肝组织超氧化物歧化酶活性,降

低丙二醛含量及炎症因子白介素-6基因及蛋白质表达水平,从而降低肝脏氧化损伤及炎症反应^[33]。运动结合肉碱疗法还可提高线粒体呼吸链酶活性及能量代谢速率、降低脂质过氧化反应、清除ROS,从而增强机体的抗氧化能力^[34]。运动联合维生素D治疗可上调肝脏抗氧化酶活性,改善肝脏氧化应激水平,同时增加脂联素、白介素-4等抗炎因子表达,并降低白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子表达^[30]。由此可见,单独运动以及运动联合其他药物的干预均能改善肝脏氧化应激,降低炎症反应。

4.3 运动增强肝脏线粒体功能,提高脂肪氧化水平

线粒体在调控离子稳态、氧化还原信号转导、细胞适应与重塑及调控肝脏脂质代谢中起关键作用。线粒体脂肪氧化水平对维持肝脏细胞脂质平衡具有重要意义,线粒体功能失调可导致肝细胞发生脂肪蓄积,触发炎症与纤维化反应导致NAFLD的发生发展,肝线粒体变性与肝细胞的炎症与凋亡有关^[34]。肥胖、T2DM患者线粒体功能失调,表现在线粒体过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅活化因子1(peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1)表达下调,线粒体DNA突变数量减少,氧化磷酸化能力下降,诱导肝脏脂质沉积,进一步加快肥胖与T2DM病程^[35]。T2DM伴随NAFLD患者的线粒体呼吸功能降低、线粒体解偶联增加,严重影响了肝脏脂肪氧化水平^[32]。

运动可通过提高线粒体脂代谢酶活性、调节线粒体脂肪酸氧化水平,维持肝脏糖脂代谢稳态。CPT-1是肝脏线粒体中调节脂肪酸 β 氧化的关键限速酶,运动可激活AMPK,提高肝脏线粒体CPT-1的表达水平,增强肝脏对脂肪酸的氧化能力^[36]。Ok等^[37]研究报道,运动增加了NAFLD小鼠AMPK和CPT-1蛋白的表达水平,促进了脂肪酸 β 氧化,降低了体重,减轻和逆转了肝脂肪变性。ACC为AMPK下游靶蛋白,其亚型ACC-1在肝脏中呈高表达状态,ACC-1可以将乙酰辅酶A催化为丙二酰辅酶A参与脂肪酸合成。磷酸化的AMPK通过调控ACC-1进而抑制脂肪酸的合成^[38]。此外,线粒体质量也会影响线粒体脂代谢水平,T2DM患者肝

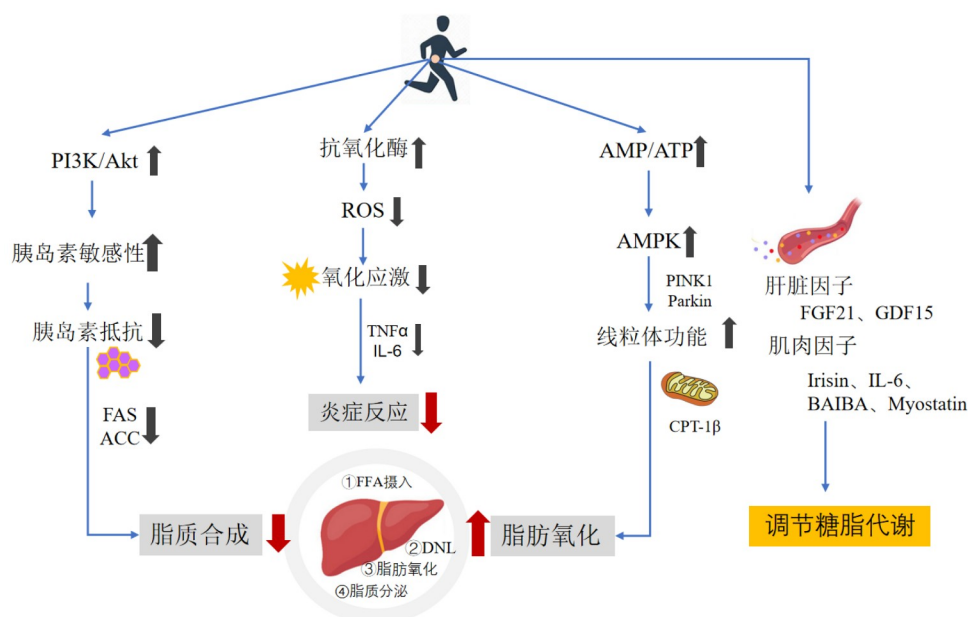
脏细胞伴随不同程度的损伤,线粒体质量下降,进一步诱导肝脏脂质沉积,线粒体自噬水平出现异常^[35]。线粒体自噬的调控主要是由PTEN诱导的激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)、帕金森蛋白(Parkinson protein, Parkin)、微管相关蛋白1轻链3(microtubule associated protein 1 light chain 3, LC3)以及线粒体吞噬受体NIP3样蛋白X和丝裂蛋白2等蛋白质介导^[7]。研究发现,NAFLD患者PINK1/Parkin比值介导肝脏线粒体自噬水平降低,通过中药干预提高线粒体自噬水平调控线粒体质量,改善线粒体功能受损,进而缓解T2DM合并NAFLD的肝脏脂质沉积状况^[39]。研究发现,运动训练可增加高糖高脂诱导小鼠的肝脏LC3 II / LC3 I 蛋白比值含量,恢复PGC-1 α 介导的线粒体生物发生调控与线粒体质量控制,增强线粒体自噬能力,提高脂肪氧化水平,改善小鼠肝脏的脂质沉积状况^[40]。23周中等强度有氧运动可显著增加PINK1、Parkin、LC3 II / LC3 I 比值,促进线粒体自噬,减少线粒体损伤,延缓NAFLD病程。由此可见,运动可提高线粒体的脂肪氧化酶活性,调节线粒体自噬水平,优化线粒体质量,提高脂肪氧化水平。

4.4 运动促进肝脏、肌肉因子分泌,调节糖脂代谢

肝脏因子指一些仅由肝脏或主要由肝脏分泌的蛋白质,直接影响肝脏糖脂代谢。肝脏中的脂肪从头合成即由肝脏细胞将多余葡萄糖和果糖转化为脂肪酸的过程。Donnelly等^[41]同位素标记实验研究发现,NAFLD中肝脏增加的脂肪含量主要来自脂肪从头合成作用。Samuel等^[42]研究发现,T2DM患者骨骼肌IR会导致高血糖症和高胰岛素血症,两者作用可激活肝细胞ChREBP及转录因子SREBP-1c活性,提高脂肪合成酶表达水平,使肝脏合成FFA增加。SREBP-1c与ChREBP是机体糖代谢和脂肪生成的重要转录因子,可调节FAS等脂肪生成基因表达,调控血糖与脂质稳态的作用。研究发现,肝脏成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)可以激活AMPK通路,一方面下调SREBP-1c及其下游ACC等脂质合成酶表达水平,调节肝脏脂代谢;另一方面,上调过氧化物酶及CPT-1的表达水平,提高肝细胞脂质氧化

水平。运动可以促进FGF21表达水平增高,抑制SREBP-1c、ChREBP表达,降低肝脏中葡萄糖向脂肪酸的转化率,减少肝脏中脂质合成底物含量,缓解肝脏脂质沉积^[43]。高FGF21表达水平可抑制肝脏磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶、葡萄糖6磷酸酶的活性,通过降低糖异生作用降低血糖,削弱脂肪从头合成途径,运动后FGF21水平的升高可以降低血糖及血浆甘油三酯水平进而调节肝脏糖脂代谢^[44]。研究发现,肝脏因子GDF15是转化生长因子 β 超家族的成员,在肝脏、肾脏、小肠等组织中广泛表达,具有抑制食欲、提高胰岛素敏感性、促进肝脏脂肪酸 β -氧化和改善糖脂代谢的作用^[45]。运动通过与神经营养因子家族受体及脑受体酪氨酸激酶结合促进GDF15分泌,可降低食物摄入量,实现对葡萄糖代谢的调节,减轻机体体重。健康成年人进行有氧运动可提高血液GDF15水平,进行长时间剧烈运动时,机体的GDF15水平进一步提高,肥胖、老年人、久坐不动等人群进行中强度耐力或高强度短跑训练,机体GDF15同样呈上升趋势^[46]。研究发现,运动后肝脏GDF15表达增加与循环GDF15含量上升,可上调肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体、PGC-1 α 、CPT-1 α 等基因的表达水平,促进脂肪酸分解,缓解肥胖诱导的NAFLD^[47]。

此外,研究发现,骨骼肌可以通过多种方式分泌细胞因子或生长因子,这类分泌产物被称为肌肉因子,其分泌后通过组织间“串扰”改善机体糖脂代谢,运动可诱导多种肌肉因子分泌,如鸢尾素、白介素-6、 β -氨基异丁酸、肌生长抑制素等。这些因子通过血液循环与远端多组织形成“对话”机制,在调节机体糖脂代谢方面发挥重要作用^[48]。现已证实,运动后骨骼肌组织是释放鸢尾素的主要场所,鸢尾素经骨骼肌释放入血调节葡萄糖与游离脂肪酸的摄取及代谢^[49]。研究发现,健康成年人进行8周耐力运动后,鸢尾素水平升高,内脏脂肪含量及炎症反应降低,并促进白色脂肪向褐色脂肪的转变^[48]。其次,运动也可诱导肌肉因子白介素-6及 β -氨基异丁酸的分泌,白介素-6可以增加小鼠胰高血糖素样肽-1表达,提高骨骼肌脂解水平,增强骨骼肌胰岛素敏感性,促进白色脂肪转变为棕色脂肪; β -氨基异丁酸可降低高



TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6; DNL: 脂肪从头合成; AMP: 一磷酸腺苷; ATP: 5-三磷酸腺苷; CPT-1 β : 肉碱脂酰转移酶-1 β ; Irisin: 鸢尾素; BAIBA: β 氨基异丁酸; Myostatin: 肌肉生长抑制素

图2 运动干预T2DM肝脏脂代谢机制图

脂诱导的肥胖小鼠体重, 显著降低机体体脂百分比、总脂肪与皮下脂肪含量, 改善脂代谢水平, 进而逆转肥胖^[50]。运动后骨骼释放的骨钙素通过与肌因子的协同作用增加组织中游离脂肪酸的利用率, 直接或间接地增加骨骼肌、肝脏中脂肪酸动员与氧化能力, 改善骨骼肌对葡萄糖的摄取能力, 减少葡萄糖在肝脏中通过脂肪从头合成途径合成甘油三酯^[51]。总之, 运动诱导的肝脏、肌肉因子分泌可促进机体对葡萄糖的摄取, 提高机体脂肪氧化水平。运动促进肝脏、肌肉等细胞因子释放, 形成组织间“对话”机制, 在调节机体糖脂代谢过程中发挥重要作用。

5 结语

如图2所示, 肝脏脂质代谢包括肝脏FFA摄入、从头合成、脂肪氧化和脂质分泌四个方面。机体通过运动上调PI3K/Akt信号通路, 改善肝脏IR, 降低脂质在肝脏中的合成。同时, 运动可促进抗氧化酶表达, 降低肝脏ROS水平, 缓解氧化应激, 降低炎症反应。此外, 运动通过激活AMPK信号通路, 优化肝脏线粒体功能, 提高线粒体脂肪氧化水平并促进肝脏、肌肉因子分泌, 调节糖脂代谢。综上所述, 运动是防治T2DM的有效、经济

的干预手段, 长期运动在优化肝脏脂肪代谢、改善肝脏脂质沉积方面效果显著。

参考文献

- [1] Kwok R, Choi KC, Wong GLH, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*, 2016, 65(8): 1359-1368
- [2] Khandelwal R, Dassanayake AS, Conjeevaram HS, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in diabetes: When to refer to the hepatologist? *World J Diabetes*, 2021, 12(9): 1479-1493
- [3] Bacchi E, Negri C, Targher G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the raed2 randomized trial). *Hepatology*, 2013, 58(4): 1287-1295
- [4] Mikosz A, ukaszuk B, endzian-Piotrowska M, et al. Challenging of AS160/TBC1D4 alters intracellular lipid milieu in L6 myotubes incubated with palmitate. *J Cell Physiol*, 2017, 232(9): 2373-2386
- [5] 金永华, 周伟能, 吴玉林. 乙酰辅酶A羧化酶抑制剂的研究进展. *海峡药学*, 2018, 30(1): 9-14
- [6] Lane EA, Choi DW, Garcia-Haro L, et al. HCF-1 regulates *de novo* lipogenesis through a nutrient-sensitive complex with ChREBP. *Mol Cell*, 2019, 75

- (2): 357-371.e7
- [7] Sanchez-Gurmaches J, Tang Y, Jespersen NZ, et al. Brown fat AKT2 is a cold-induced kinase that stimulates ChREBP-mediated *de novo* lipogenesis to optimize fuel storage and thermogenesis. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 195-209.e6
- [8] Wang PP, She MH, He PP, et al. Piromelatine decreases triglyceride accumulation in insulin resistant 3T3-L1 adipocytes: role of ATGL and HSL. *Biochimie*, 2013, 95(8): 1650-1654
- [9] Khatun I, Zeissig S, Iqbal J, et al. Phospholipid transfer activity of microsomal triglyceride transfer protein produces apolipoprotein B and reduces hepatosteatosis while maintaining low plasma lipids in mice. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1356-1368
- [10] Gonzalez Franquesa A, Patti ME. Insulin resistance and mitochondrial dysfunction. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 982: 465-520
- [11] Adulcikas J, Sonda S, Norouzi S, et al. Targeting the zinc transporter ZIP7 in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Nutrients*, 2019, 11(2): 408
- [12] 陈璇, 徐凛峰, 汪悦. 白虎二地汤改善2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的实验研究. *时珍国医国药*, 2015, 26(10): 2377-2379
- [13] 秦凤, 李春亮, 张惠莉. 二甲双胍对2型糖尿病模型大鼠胰岛素抵抗的影响. *中国组织工程研究*, 2017, 21(12): 1909-1914
- [14] 程涵博, 吕颂雅, 刘勇. 内质网应激在肝脏糖脂代谢及代谢性肝病中的作用. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(11): 2209-2219
- [15] Takahashi H, Kotani K, Tanaka K, et al. Therapeutic approaches to nonalcoholic fatty liver disease: exercise intervention and related mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 588
- [16] McGee SL, Hargreaves M. Exercise adaptations: molecular mechanisms and potential targets for therapeutic benefit. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(9): 495-505
- [17] Johnson NA, Keating SE, George J. Exercise and the liver: implications for therapy in fatty liver disorders. *Semin Liver Dis*, 2012, 32(1): 065-079
- [18] Bellar A, Welch N, Dasarathy S. Exercise and physical activity in cirrhosis: opportunities or perils. *J Appl Physiol (1985)*, 2020, 128(6): 1547-1567
- [19] Stevanovi J, Beleza J, Coxito P, et al. Physical exercise and liver "fitness": role of mitochondrial function and epigenetics-related mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab*, 2020, 32: 1-14
- [20] Sekizkardes H, Chung ST, Chacko S, et al. Free fatty acid processing diverges in human pathologic insulin resistance conditions. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3592-3602
- [21] 金银哲. 抗阻运动对2型糖尿病大鼠模型血脂代谢和胰岛素抵抗的影响. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(9): 4235-4242
- [22] 杨士桂, 林海, 杨虹. 维生素D联合有氧运动对老年维生素D缺乏2型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响. *中国老年学杂志*, 2020, 40(9): 1893-1896
- [23] Joseph A, Parvathy S, Varma KK, et al. Four weeks exercise training enhanced the hepatic insulin sensitivity in high fat- and high carbohydrate-diet fed hyperinsulinemic rats. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(2): 1583-1592
- [24] Yap KH, Yee GS, Candasamy M, et al. Catalpol ameliorates insulin sensitivity and mitochondrial respiration in skeletal muscle of type-2 diabetic mice through insulin signaling pathway and AMPK/SIRT1/PGC-1 α /PPAR- γ activation. *Biomolecules*, 2020, 10(10): 1360
- [25] 陆丽荣, 戴霞, 陈青云, 等. 联合抗阻-有氧运动对糖尿病前期人群代谢指标的影响. *广西医科大学学报*, 2016, 33(1): 57-59
- [26] Van Der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu Z, et al. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. *Med Sci Sports Exerc*, 2010, 42(11): 1973-1980
- [27] 石新娟. 游泳运动对2型糖尿病小鼠肝脏脂肪沉积和胰岛素抵抗的改善效应[D]. 上海: 上海体育学院, 2020: 4-50
- [28] Chen Z, Tian R, She Z, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 116-141
- [29] Farzanegi P, Dana A, Ebrahimpoor Z, et al. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): roles of oxidative stress and inflammation. *Eur J Sport Sci*, 2019, 19(7): 994-1003
- [30] 刘军, 韩世坤, 马艳, 等. 有氧运动联合维生素D干预改善db/db小鼠糖、脂代谢及肝脏炎症与氧化应激紊乱. *中国运动医学杂志*, 2021, 40(8): 629-637
- [31] Pillon Barcelos R, Freire Royes LF, Gonzalez-Gallego J, et al. Oxidative stress and inflammation: liver responses and adaptations to acute and regular exercise. *Free Radic Res*, 2017, 51(2): 222-236
- [32] Dallak MA, Bin-Jaliah I, Albawardi A, et al. Swim exercise training ameliorates hepatocyte ultrastructural alterations in rats fed on a high fat and sugar diet. *Ultrastruct Pathol*, 2018, 42(2): 155-161
- [33] 陈伊琳, 谢军, 陈嘉勤. 有氧运动联合黑果枸杞色素补充对非酒精性脂肪肝病小鼠肝脏脂肪酸氧化功能的干预效果. *中国运动医学杂志*, 2019, 38(3): 201-210
- [34] 彭丽娜, 赵艳薇, 彭丽研. L-肉碱对NAFLD脂肪肝大鼠肝脏线粒体能量代谢及抗氧化能力的影响. *生物医学工程研究*, 2017, 36(3): 258-261

- [35] McCarthy CG, Wenceslau CF, Gouloupoulou S, et al. Circulating mitochondrial DNA and toll-like receptor 9 are associated with vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(1): 119-130
- [36] 李庆学, 徐磊, 贾绍辉. 游泳运动对2型糖尿病大鼠腓肠肌AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路和自噬的影响. *中国运动医学杂志*, 2019, 38(11): 969-976
- [37] Ok DP, Ko K, Bae JY. Exercise without dietary changes alleviates nonalcoholic fatty liver disease without weight loss benefits. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 207
- [38] 保积英, 任明. 中海拔地区不同暴露时间下大鼠肝脏组织脂肪酸代谢相关指标变化. *山东医药*, 2021, 61(32): 15-19
- [39] 李凤娇, 顾雯, 俞捷, 等. 线粒体自噬机制、相关疾病及中药对其调节作用的研究进展. *中国药房*, 2018, 29(20): 2865-2871
- [40] McCain CS, Von Schulze A, Allen J, et al. Sex modulates hepatic mitochondrial adaptations to high-fat diet and physical activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 317(2): E298-E311
- [41] Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1343-1351
- [42] Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 22-41
- [43] Gerstein HC, Pare G, Hess S, et al. Growth differentiation factor 15 as a novel biomarker for metformin. *Diabetes Care*, 2017, 40(2): 280-283
- [44] Liu J, Yang K, Yang J, et al. Liver-derived fibroblast growth factor 21 mediates effects of glucagon-like peptide-1 in attenuating hepatic glucose output. *EBioMedicine*, 2019, 41: 73-84
- [45] Day EA, Ford RJ, Smith BK, et al. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. *Nat Metab*, 2019, 1(12): 1202-1208
- [46] Wang D, Day EA, Townsend LK, et al. GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(10): 592-607
- [47] Li D, Zhang H, Zhong Y. Hepatic GDF15 is regulated by chop of the unfolded protein response and alleviates NAFLD progression in obese mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 388-394
- [48] de Oliveira Dos Santos AR, de Oliveira Zanuso B, Miola VFB, et al. Adipokines, myokines, and hepatokines: crosstalk and metabolic repercussions. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2639
- [49] Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia*, 2020, 63(8): 1464-1474
- [50] Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(9): 507-524
- [51] Tanianskii DA, Jarzebska N, Birkenfeld AL, et al. Beta-aminoisobutyric acid as a novel regulator of carbohydrate and lipid metabolism. *Nutrients*, 2019, 11(3): 524