

# 肝脏脂肪变性在肝脏胰岛素抵抗中的作用及运动的改善效应

贾蒙蒙<sup>1,2,3</sup>, 陈海春<sup>2,3</sup>, 张赐东<sup>4</sup>, 钱文军<sup>1</sup>, 李爱菊<sup>1</sup>

- (1. 南阳师范学院体育学院, 河南 南阳 473061;  
2. 福建师范大学国家体育总局运动机能评定重点实验室, 福建 福州 350108;  
3. 福建师范大学体育科学学院, 福建 福州 350108;  
4. 龙岩学院体育与健康学院, 福建 龙岩 364012)

**摘要:** 肝脏脂肪变性即肝内甘油三酯 (intrahepatic triacylglycerol, IHTG) 过量积累是非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFLD) 的标志, 同样也是大多数肝病的重要诱因。IHTG 含量与肝脏胰岛素敏感性密切相关, 肝脏本身脂肪积累可能就是肝脏胰岛素作用受损的原因。运动作为预防和治疗多种慢性疾病的有效干预措施, 可以促进短期和长期的全身代谢适应, 肝脏对运动最显著适应就是 IHTG 的减少, 即使没有观察到整体体重的减轻。因此, 文章旨在阐明 IHTG 积累与肝脏胰岛素代谢之间的复杂关联, 并强调运动调控 IHTG 积累对肝脏胰岛素代谢的重要性, 这可能为代谢相关脂肪性肝病的治疗提供新靶点。

**关键词:** 肝脏脂肪变性; 肝脏胰岛素抵抗; 运动

中图分类号: G 804.2

文献标识码: A

文章编号: 1007-7413(2023)03-0072-10

## The Role of Hepatic Steatosis in Hepatic Insulin Resistance and the Improvement Effect of Exercise

JIA Meng-meng<sup>1,2,3</sup>, CHEN Hai-chun<sup>2,3</sup>, ZHANG Ci-dong<sup>4</sup>, QIAN Wen-jun<sup>1</sup>, LI Ai-ju<sup>1</sup>

- (1. College of Physical Education, Nanyang Normal University, Nanyang 473061, China;  
2. Key Laboratory of Exercise Functional Evaluation, State General Administration of Sport, Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China;  
3. College of Sports Science, Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China;  
4. College of Physical Education and Health, Longyan University, Longyan 364012, China)

**Abstract:** Hepatic steatosis, characterized by excessive accumulation of intrahepatic triglycerides (IHTG), is a hallmark of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and a prerequisite for most liver diseases. IHTG is closely associated with hepatic insulin sensitivity. The deposition of lipids in the liver itself may contribute to the impairment of hepatic insulin action. As an effective intervention to prevent and treat various chronic diseases, exercise can promote short-term and long-term systemic metabolic adaptations. The most significant adaptation of the liver in response to exercise is the reduction of IHTG, even without overall weight loss. Therefore, this study aims to clarify the complex relationship between IHTG accumulation and hepatic insulin metabolism, and emphasize the importance of exercise in regulating IHTG accumulation and hepatic insulin metabolism, which may provide a novel target for the management of metabolism-related fatty liver disease.

**Key words:** hepatic steatosis; hepatic insulin resistance; exercise

内脏脂肪组织 (visceral adipose tissue, VAT) 是 肥胖相关代谢紊乱的重要危险因素, VAT 与肝内甘

收稿日期: 2022-04-17

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2020J01372)

作者简介: 贾蒙蒙 (1989—), 男, 河南南阳人, 博士。研究方向: 运动人体科学。

陈海春 (1962—), 男, 江苏盐城人, 教授, 博士生导师。研究方向: 运动人体科学。(通信作者)

油三酯 (intrahepatic triacylglycerol, IHTG) 含量密切相关<sup>[1]</sup>。最近的研究发现,在肥胖个体中当 IHTG 一定时,就算 VAT 含量加倍,也不会导致额外的代谢紊乱<sup>[2-4]</sup>。事实上,IHTG 含量比 VAT 或 BMI 更能预测肝脏胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)。现有证据表明,仅外周组织 (肌肉、肝脏) 的 IR 不足以引起糖耐量异常或代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) (又称 IR 综合征),但肝脏水平的 IR 足以产生血脂、血糖异常和 MS<sup>[5]</sup>。由此可知,IHTG 积累而非其他 VAT 才是中心性肥胖等相关代谢紊乱的关键,肝脏 IR 可能是这些代谢性疾病的主要驱动因素<sup>[6]</sup>。在非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFLD) 患者中,脂肪分解率高出 50%,糖异生率高出 30%,线粒体氧化代谢高出约 2 倍,过多的脂质会损害机体的抗氧化能力,并通过增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平来加速氧化应激 (oxidative stress, OS),从而加重促炎反应和 IR,这提供了 IHTG 含量、肝脏 IR 和肝损伤之间的潜在联系<sup>[7]</sup>。

运动是多种代谢性疾病的有效治疗手段,运动可以激活多条神经内分泌通路,从而导致短期和长期的全身代谢性适应。肝脏对运动最显著的适应就是 IHTG 的减少<sup>[8]</sup>,体重减少 4% ~ 14% 就可以使 IHTG 降低 35% ~ 81%,但是也有研究指出,体重减轻不是运动导致 IHTG 下降的先决条件<sup>[9]</sup>。事实上,各种运动方案早已被证明可以影响肝脏脂肪含量,但没有明确的证据表明某一种方案优于另一种方案,也很难评估哪种运动方式更有效。理论上讲,有氧运动是减少 IHTG 最理想的手段,但阻力运动可能为无法进行有氧运动的患者 (例如心肺储备受限患者) 提供一种选择。总之,运动是改善代谢相关脂肪性肝病的有效策略。因此本文以 IHTG 积累和肝脏 IR 为核心,重点探讨运动对 IHTG 和肝脏 IR 的影响以及潜在的分子机制,为运动疗法在防治代谢相关脂肪性肝病的临床应用提供理论依据。

## 1 胰岛素抵抗与肝脏脂肪变性概述

肝脏、骨骼肌、脂肪组织在维持能量平衡方面起着至关重要的作用,根据部位的不同,人们习惯性地称肝脏为中枢代谢器官,把骨骼肌、脂肪组织称为外周代谢器官。IR 是肝脏和外周器官所特有的,外周 IR 特征是胰岛素介导的肌肉葡萄糖摄取和利用受损,脂肪组织脂解抑制受损;肝 IR 的特征是肝糖异生

抑制不足、糖原合成减少和脂质积累增加。相对于外周 IR,肝脏 IR 比较特殊,因为肝脏 IR 不仅会导致肝脏糖异生抑制不足、糖原合成减少,还会增加肝脏脂质积累<sup>[5,10]</sup>。研究显示,肌肉胰岛素受体敲除 (muscle insulin receptor knockout, MIRKO) 小鼠或脂肪胰岛素受体敲除 (fat insulin receptor knockout, FIRKO) 小鼠仍然具有正常的血糖和胰岛素水平,以及正常的葡萄糖耐量试验反应;而肝脏胰岛素受体敲除 (liver insulin receptor knockout, LIRKO) 小鼠表现出空腹和餐后高血糖、葡萄糖耐受不良和高胰岛素血症<sup>[11-12]</sup>。以上数据表明,仅外周组织的 IR 不足以引起糖耐量异常或 MS,但肝脏水平的 IR 足以产生血脂、血糖异常和 MS。肝脏代谢异常会促进 IR,据报道这是 NAFLD 和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 等代谢性疾病的共同特征。

研究显示,骨骼肌对胰岛素敏感性 (insulin sensitivity, IS) 高于肝脏和脂肪组织,并且骨骼肌 IR 通常发生在肝脏和脂肪组织 IR 之前<sup>[5]</sup>。另外,有研究指出肝脏 IS 比脂肪组织更容易受到影响<sup>[13]</sup>。骨骼肌 IR 会损害胰岛素刺激的葡萄糖摄取和糖原合成,导致循环中葡萄糖增加;脂肪组织 IR 导致脂解抑制受损,继而引起游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 和甘油的释放,这将导致循环中葡萄糖和 FFA 通量增加。首先,高血糖通过直接和间接途径激活脂肪生成的信号通路,上调脂肪酸合成的转录因子。一方面高浓度血糖使肝脏中的葡萄糖摄取增加,直接激活碳水化合物响应元件结合蛋白 (carbohydrate - responsive element - binding protein, ChREBP); 另外一方面,高血糖导致高胰岛素血症,间接激活胆固醇调节元件结合蛋白 1c (Sterol - regulatory element binding protein 1c, SREBP - 1c), 因此高血糖从多个层面导致 IHTG 合成增加<sup>[14]</sup>。其次,高通量的 FFA 可以被肝脏直接吸收,作为合成 IHTG 的原料,另外 FFA 的  $\beta$  氧化产生大量乙酰辅酶 A (acetyl - CoA, Ac - CoA), Ac - CoA 是丙酮酸羧化酶 (pyruvate carboxylase, PC) 的变构激活剂,从而间接促进肝脏的糖异生<sup>[15]</sup>。外周 IR 导致肝脏脂质合成激增,从而增加肝脏二酰基甘油 (diacylglycerol, DAG) 含量, DAG 介导的蛋白激酶 C $\epsilon$  (protein kinase C $\epsilon$ , PKC $\epsilon$ ) 激活 (人肝脏中的主要 PKC 异构体) 可以损害肝脏胰岛素信号传导,这不仅会导致糖原合成酶 (GS, glycogen synthase) 的活性下降,还会导致 AKT 对叉头盒转录因子 O1 (factor forkhead box O1, FoxO1) 的抑制受损,增加糖异生基因磷酸烯醇式

丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 和葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 的表达, 从而增加肝脏葡萄糖产生<sup>[16-17]</sup>。以上研究表明, 外周 IR 导致以上这些营养

素被输送到肝脏, 增加 IHTG 的累积, 肝脏 IR 提供外周 IR 持续的条件, 肝脏 IR、外周 IR 和 IHTG 相互促进并造成恶性循环 (见图 1)。

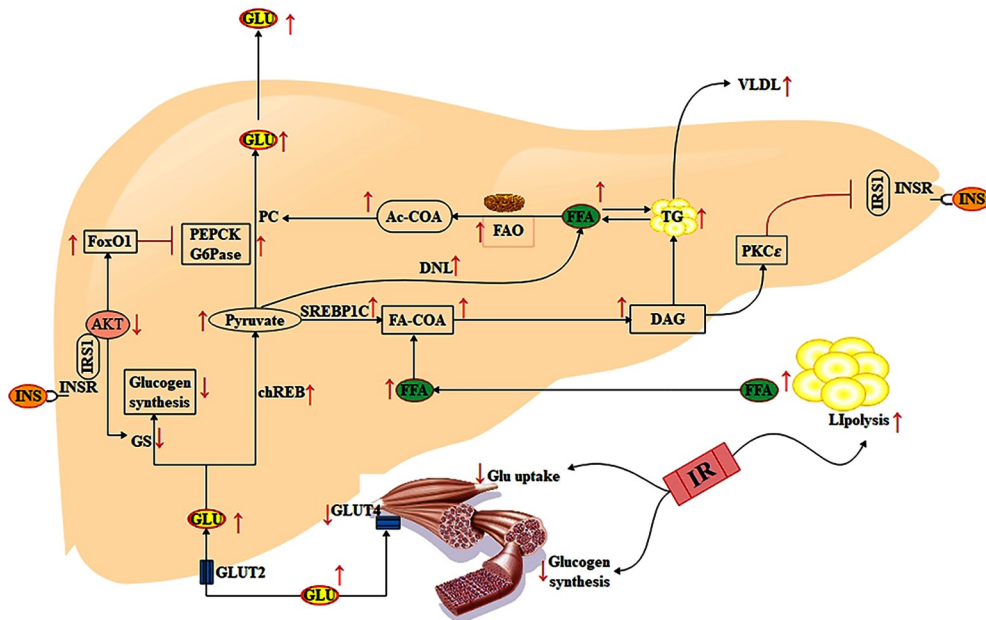


图 1 胰岛素抵抗与肝脏脂肪变性相互作用图

备注: IR 是肝脏和外周器官所特有的, 外周 IR 特征是胰岛素介导的肌肉葡萄糖摄取和利用受损, 脂肪组织脂解抑制受损; 肝脏 IR 特征是肝糖异生抑制不足、糖原合成减少和脂质积累增加, 肝脏 IR、外周 IR 和 IHTG 相互促进并造成恶性循环。ACC: 乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase); AMPK: AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); Akt: 即蛋白激酶 B (protein kinase B); ChREBP: 碳水化合物响应元件结合蛋白 (carbohydrate-responsive element-binding protein); DAG: 二酰基甘油 (diacyl glycerol); DNL: 从头脂肪生成 (de novo lipogenesis); FAS: 脂肪酸合酶 (Fatty acid synthase); FAA: 游离脂肪酸 (free fatty acid); GLU: 葡萄糖 (glucose); GLUT4: 葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4); GS: 糖原合成酶 (glycogen synthase); INS: 胰岛素 (insulin); INSR: 胰岛素受体 (insulin receptor); PC: 丙酮酸羧化酶 (pyruvate carboxylase); PKC $\epsilon$ : 蛋白激酶 C $\epsilon$  (protein kinase C $\epsilon$ ); SCD1: 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1); SREBP-1c: 胆固醇调节元件结合蛋白 1c (Sterol-regulatory element binding protein 1c); TG: 甘油三酯 (triglyceride); VLDL: 极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein)。

## 2 肝脏脂肪变性是肝脏胰岛素抵抗的重要诱因

### 2.1 IHTG 与肝脏 IS

胰岛素作用在 IR 个体中受损, 导致持续的肝葡萄糖输出和空腹高血糖, 这是代谢疾病的一个关键特征。在没有糖尿病和肥胖的个体中, IHTG 含量比内脏肥胖或 BMI 更能预测肝脏 IR<sup>[5]</sup>。在人类干预研究和啮齿动物模型中, 降低 IHTG 含量可有效逆转肝脏的 IR。因此, IHTG 含量与肝脏 IS 密切相关。

评估全身 IS 的金标准是“高胰岛素-正常血糖钳夹试验”, 这往往需要通过葡萄糖示踪剂相结合

的方法来评估钳夹期间内源性葡萄糖产生 (endogenous glucose production, EGP) 和胰岛素介导的 EGP 抑制<sup>[18]</sup>。与评估全身 IS 相比, 评估肝脏 IS 则需要评估高胰岛素-正常血糖钳夹期间肝葡萄糖生成 (hepatic glucose production, HGP) 的抑制, 通常需要较低的胰岛素输注率<sup>[19]</sup>。当 HGP 仅在基础状态下测量时, 肝脏胰岛素敏感性指数 (hepatic insulin sensitivity index, HISI) 可以计算为基础 HGP 和血浆胰岛素浓度乘积的倒数, 以提供肝脏 IS 的替代指数<sup>[20]</sup>。在 BMI 接近正常 (25~26 kg/m<sup>2</sup>) 的个体中, 低剂量胰岛素钳夹期间, IHTG 含量高与 HGP 抑制较少相关<sup>[21]</sup>。在糖耐量受损的肥胖个体中, IHTG 的累积与 HISI 估计的基础肝脏 IS 之间呈反比例线性关系, 这可能是



由 IHTG 与基础胰岛素浓度之间的正相关驱动的<sup>[22]</sup>。在一个由 352 名个体组成的大型队列研究中,IHTG 超过 1.5% 的个体中观察到低剂量胰岛素钳夹期间 HGP 抑制受损,而基础胰岛素浓度并未显示一个阈值,但随着 IHTG 升高而逐渐增加,导致 IR 稳态模型(homeostasis model assessment IR,HOMA-IR) 逐渐增加<sup>[13]</sup>(HOMA-IR 指数上升是 NAFLD 患者 IR 不良的标志)。

与正常的葡萄糖耐受人相比,T2DM 患者的显著特征是基础 HGP 明显升高。在一项针对患有 T2DM 肥胖和非肥胖个体的研究中,在低剂量胰岛素输注期间 HISI 和 HGP 抑制与 IHTG 呈负相关,在 T2DM 患者中,IHTG 也与肝脏 IS 呈负相关<sup>[23]</sup>。在未知糖尿病的肥胖 NAFLD 个体中,85% 的个体通过口服糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT)发现糖代谢异常,包括糖尿病前期或显性 T2DM,而对照组超重人群中的糖代谢异常率为 30%<sup>[24]</sup>。在肥胖人群中,与糖耐量无关的 NAFLD 患者的 HISI 降低了约 50%,而在糖尿病前期/糖尿病 NAFLD 患者中,低剂量胰岛素钳夹期间对 HGP 的抑制受损则更多,与未患 NAFLD 的个体相比,MS 患者的 IHTG 是非 MS 患者的 4 倍,与 BMI 无关<sup>[25]</sup>。

总之,在患有和不患有 T2DM 的个体中,IHTG 的积累与肝脏 IS 均呈负相关关系,这被确定为胰岛素介导的 HGP 抑制受损,支持肝脏脂肪本身的积累可能是肝脏胰岛素作用受损的原因。此外,以上研究还支持 IHTG 的积累与 MS 和 T2DM 中观察到的代谢紊乱密切相关。

## 2.2 IHTG 与肝脏糖异生

人体肝脏脂肪变性程度与三羧酸(tricarboxylic acid,TCA) 循环通量密切相关。通过稳定的丙酸盐示踪剂和 MR 光谱,观察到患有肝脂肪变性的个体比没有脂肪变性的肥胖个体肝脏 TCA 循环通量和 PC 通量(丙酮酸转化为草酰乙酸) 升高幅度更大<sup>[26]</sup>。另一项研究中,IHTG 高的个体中,肝脏动脉-静脉血液采样的代谢组学分析显示,线粒体 PC 通量升高<sup>[27]</sup>。最近的一项研究表明,与正常个体相比,脂肪变性男性的肝脏活检中,丙酮酸激酶(pyruvate kinase,PK) 基因表达增加,PK 是催化糖酵解产生丙酮酸最后一步的限速酶<sup>[28]</sup>。在 NAFLD 患者的肝活检中,丙酮酸脱氢酶激酶 4(pyruvate dehydrogenase kinase 4,PDK4) 的蛋白表达较高,PDK4 负调控丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase,PDH) 的活性,这

将导致较少的丙酮酸转化为 Ac-CoA,因此增加了 PC 反应的底物,从而增加了糖异生底物(草酰乙酸)<sup>[29]</sup>。因此推测丙酮酸循环增加(线粒体回补的主要途径)将导致草酰乙酸驱动的糖异生增加,这有助于 IHTG 的积累。反过来,TCA 通量和丙酮酸循环升高是糖异生增加的始动因素,这可能代表了 NAFLD 中葡萄糖升高的重要机制。

## 2.3 IHTG 与肝脏胰岛素信号转导

胰岛素发挥生物学作用主要是通过胰岛素与胰岛素受体(酪氨酸激酶) 结合,后者可以聚集并磷酸化多种底物衔接蛋白,例如胰岛素受体底物(insulin receptor substrate,IRS) 蛋白家族,IRS 的酪氨酸磷酸化会暴露出结合位点,供多种信号蛋白结合,然而 IRS 的丝氨酸/苏氨酸磷酸化将会影响 IRS 的正常酪氨酸磷酸化,并导致 IRS 与胰岛素受体的结合能力下降,干扰正常的胰岛素信号转导<sup>[30-31]</sup>。

肝脏 DAG 含量增加是引起 NAFLD 相关肝脏 IR 的重要原因之一。在患有脂肪变性的严重肥胖个体中,肝脏 DAG 含量与 IHTG 呈正相关,与胰岛素介导的葡萄糖生成抑制呈负相关,并显示出蛋白激酶 C $\epsilon$ (protein kinase C $\epsilon$ ,PKC $\epsilon$ ) 的过度激活。现有证据表明,DAG 介导的 PKC $\epsilon$  激活(人肝脏中的主要 PKC 异构体) 可以损害肝脏胰岛素信号传导<sup>[11]</sup>。因此,IHTG 和 DAG 含量是肝脏 IR 的最佳预测指标。

除此之外,胰岛素传导信号通路蛋白的表达也是肝脏 IR 的重要影响因素。RNA 测序显示,与没有脂肪变性的瘦体重和肥胖对照组相比,患有 NAFLD 和 NASH 的肥胖个体肝脏样本中的胰岛素信号基因总体下调<sup>[32]</sup>。在 NAFLD 患者的肝活检中,基因表达分析显示与 IHTG 正常的个体相比,胰岛素受体亚型 A 型和 B 型之间的比率和 IRS2 mRNA 表达较低<sup>[33]</sup>,同样在脂肪变性患者的肝脏发现 Akt1/2 蛋白含量减少<sup>[34]</sup>。

## 2.4 IHTG 与肝脏胰岛素清除

胰岛素在肝脏、肌肉和脂肪组织中的作用受损是 IR 发病机制的核心,随着系统性 IR 的发展,血浆胰岛素反应补偿性增加,以抵消胰岛素作用的缺陷,从而维持正常的葡萄糖耐量。当代偿性高胰岛素血症不再足以克服 IR 的渐进性增加时就有可能发生 T2DM。循环中高胰岛素通量是两个因素的结果:一方面可能是胰腺胰岛素分泌的增加;另一方面是胰岛素清除率的变化,这个甚至更为重要<sup>[35-36]</sup>。

肝脏是胰岛素清除的主要器官,其次是肾脏、肌

肉和脂肪组织。根据胰岛素输注研究,在健康的非糖尿病和非肝脏脂肪变性人群中,大约 60% ~ 70% 的胰岛素在肝脏中被清除,考虑到门静脉胰岛素的首过代谢,对于内源性胰岛素来说这个比例可能更高<sup>[37]</sup>。IHTG 与胰岛素介导的 HGP 抑制受损和肝脏胰岛素清除率降低密切相关,由此产生的全身性高胰岛素血症对全身葡萄糖代谢有重大影响。在患有和不患有 T2DM 的非肥胖个体和肥胖个体的高胰岛素钳夹期间,IHTG 积累与全身胰岛素清除呈负相关,腹部脂肪堆积(内脏/肝脏)与肥胖和 T2DM 中的肝脏 IR 有关<sup>[23]</sup>。肝脏对胰岛素的清除涉及到肝细胞膜上胰岛素受体、胰岛素内吞作用和胰岛素降解。蛋白质癌胚抗原相关细胞粘附分子 1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1, CEACAM1) 促进胰岛素-胰岛素受体复合物的内化, CEACAM1 形成介导胰岛素受体内吞作用的蛋白质复合物的一部分,随后通过肝细胞中的胰岛素降解酶 (insulin-degrading enzyme, IDE) 的作用而降解<sup>[2]</sup>。研究显示,与 IHTG 正常的健康个体相比,T2DM 和 NAFLD 患者肝脏样本中的 IDE mRNA 表达较低<sup>[38]</sup>。小鼠肝脏特异性 CEACAM1 缺失同样会导致胰岛素清除受损、全身性高胰岛素血症和肝脏 IS 受损<sup>[39]</sup>。因此,IHTG 含量与肝脏胰岛素清除率呈负相关,IHTG 积聚过多是全身性高胰岛素血症的重要影响因素。

### 3 运动通过减轻肝脏脂肪变性改善肝脏胰岛素抵抗

#### 3.1 运动减少 DNL

稳定同位素示踪剂研究表明,NAFLD 患者的一个重要特征是无禁食如何 DNL 均异常升高(无法调节的 DNL)<sup>[40]</sup>。肝脏的 DNL 主要受 SREBP-1c 和 ChREBP 等脂质转录因子调控,是负责转录肝内源性脂肪酸合成(底物 Ac-CoA)的关键蛋白,例如乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FAS) 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)<sup>[41-42]</sup>。

许多临床和动物模型研究都证明运动可以改善 NAFLD,这些效果很大程度上归因于细胞能量传感器——AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 的激活。由于肥胖和炎症降低了

AMPK 活性,增强 AMPK 活性被认为是预防和改善 NAFLD 的可行治疗策略<sup>[43]</sup>。无论是阻力运动和有氧运动,都可以增加细胞内 ATP 的消耗,导致 AMP/ATP 比值增加,从而激活 AMPK<sup>[44]</sup>。现有证据表明,激活的 AMPK 可以通过直接和间接途径抑制 DNL。首先是直接途径,AMPK 是一种异源三聚体复合物,通过 AMP 变构激活,从而使脂肪酸合成的限速酶-乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1) 磷酸化和失活<sup>[45]</sup>。另外,AMPK 还可以直接降低 SREBP-1c 的活性,减少肝脏 DNL。其次是间接途径,AMPK 通过增加细胞 NAD<sup>+</sup> 水平来增强 SIRT1 的活性,进一步导致下游 SIRT1 靶标的去乙酰化和活性调节。SIRT1 激活可以通过去乙酰化 SREBP-1c 和 ChREBP 来阻断其下游的成脂基因,从而抑制 DNL<sup>[46]</sup>。由于并发症风险、获得非代表性样本的可能性等一些列问题,导致关于运动对人类 DNL 的证据较少。相关研究表明,外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 与肝细胞具有相同的胚胎起源,因此它们也可以准确地代表肝细胞的变化<sup>[47]</sup>。Oh 等人<sup>[47]</sup>报道了运动可以改变人类肝脏 DNL 的可靠证据,12 周的运动(抗阻或有氧运动)导致循环外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中 SREBP-1c 表达降低。值得注意的是,血液循环中 PBMC 并不一定能直接反映肝脏中 SREBP-1c 的功能,只是间接体现而已(图 2)。

综上,运动通过激活肝脏中 AMPK 和 SIRT1 来抑制肝脏 SREBP-1c 和 ChREBP 等脂质转录因子的转录活性,从而降低脂肪生成酶的表达以减少肝脏 DNL,降低 IHTG 含量。

#### 3.2 运动增加 FAO

肝脏脂肪酸氧化 (fatty Acid Oxidation, FAO) 是降低 IHTG 含量的重要途径。在哺乳动物细胞中,线粒体、过氧化物酶体和细胞色素都介导 FAO,并受过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) 控制<sup>[48]</sup>。正常生理状况下,FAO 主要发生在线粒体中,利用脂质(主要是 FFA)作为能源物质来降低肝内脂肪水平,特别是当循环葡萄糖浓度较低时<sup>[49]</sup>。然而,当脂质超载和/或线粒体功能受损,迫使过氧化物酶体和细胞色素发生更程度的氧化,但是这些过程产生大量的 ROS 和有毒的二羧酸,可能促进炎症和疾病发展<sup>[50]</sup>。

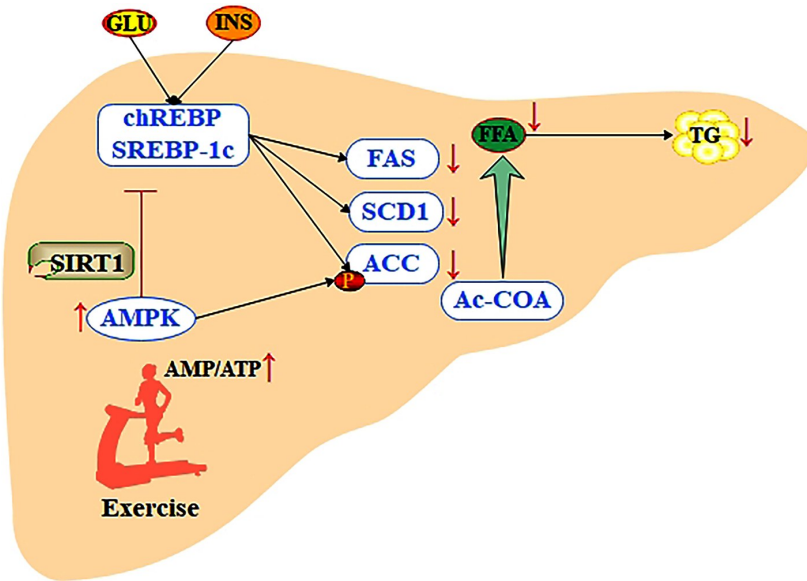


图2 运动对肝脏 DNL 的影响

备注:任何形式的运动都需要消耗 ATP,从而增加 AMP/ATP 的比值,继而激活 AMPK。激活的 AMPK 迅速关闭脂质合成通路,此处主要是失活脂质转录因子 SREBP-1c 和 ChREBP,从而减少肝脏脂质的合成。ACC:乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase); AMPK:AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); ChREBP:碳水化合物响应元件结合蛋白 (carbohydrate-responsive element-binding protein); FAS:脂肪酸合酶 (Fatty acid synthase); FFA:游离脂肪酸 (free fatty acid); GLU:葡萄糖 (glucose); INS:胰岛素 (insulin); SCD1:硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1); SREBP-1c:胆固醇调节元件结合蛋白 1c (Sterol-regulatory element binding protein 1c); TG:甘油三酯 (triglyceride)。

FoxO1 作为机体能量代谢的关键调节因子,在运动消耗大量 ATP 时可被 AMPK 激活,从而刺激脂肪甘油三酯脂肪酶 (Adipose tissue TG lipase, ATGL) 在肝脏的表达,增加 IHTG 的分解以产生更多的 FFA (能源物质)<sup>[51-52]</sup>。FFA 想要从细胞胞质溶胶穿过线粒体膜进入线粒体进行  $\beta$ -氧化,必须依赖于线粒体外膜的肉碱棕榈酰辅酶 A 转移酶 1 (carnitine palmitoyl-CoA transferase 1, CPT-1)。然而,脂质合成的中间产物 ACC 可以抑制 CPT1 的活性,运动激活的 AMPK 可以抑制 ACC 的活性。因此,运动可以通过激活 PPAR $\alpha$  和 AMPK 增加 CPT1 的表达和活性,有利于 CPT1 将脂肪酸转运到线粒体中,继而增加肝脏 FAO。因此,运动可以通过 FoxO1 和 PPAR $\alpha$  刺激肝脏脂肪的分解和  $\beta$ -氧化来确保足够的能量供应。除此之外,运动还可以改善肝脏线粒体功能来改善 FAO。在人类脂肪性肝炎患者中,可以观察到肝线粒体的结构缺陷,例如嵴的丧失,结果显示  $\beta$ -氧化的补偿性增加可能导致线粒体损伤和功能障碍<sup>[53]</sup>。Haus 等人<sup>[54]</sup>测量 17 名 NAFLD 患者在为期 7 天的有氧运动训练前后 PBMC 中的 FAO 情况 (可间接反应肝脏细胞 FAO 情况),结果发现参与者 FAO 显著

增加。用电子显微镜证实,运动导致肝线粒体异常的改善<sup>[55]</sup>。在进一步的动物实验研究中,运动可以改善小鼠肝脏线粒体功能,并增加肝 CPT-1 含量。另外,运动还增加了 CPT-2、酰基辅酶 A 脱氢酶 (acyl-coenzyme A dehydrogenase, ACD) 和三功能酶,它们是肝脏中 FAO 的限速酶<sup>[56]</sup>。运动过程中,AMPK 通过提高细胞  $NAD^+$  水平来提高 SIRT1 的活性,进一步导致下游 SIRT1 靶标的去乙酰化和活性调节,例如过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )<sup>[57]</sup>。激活的 AMPK 和 SIRT1 分别通过磷酸化和脱乙酰化激活 PGC-1 $\alpha$  诱导线粒体生物发生和 FAO<sup>[58]</sup>。SIRT1 同样也可以去乙酰化 PPAR $\beta$ /PGC-1 $\alpha$  来增加 FAO,从而重新平衡肝脏的脂质代谢,发挥有益的作用 (图 3)。

值得注意的是,过度的 FAO 虽然可以减少脂肪酸在肝脏的沉积,延缓脂肪肝的形成,但是会产生大量的 ROS,这就导致人体内启动了第二次打击,加重了脂肪性肝炎、肝纤维化的进程。相关研究表明,运动不仅可以增加 FAO,还可以增加机体的抗氧化能力,预防过度氧化对机体造成的损害。



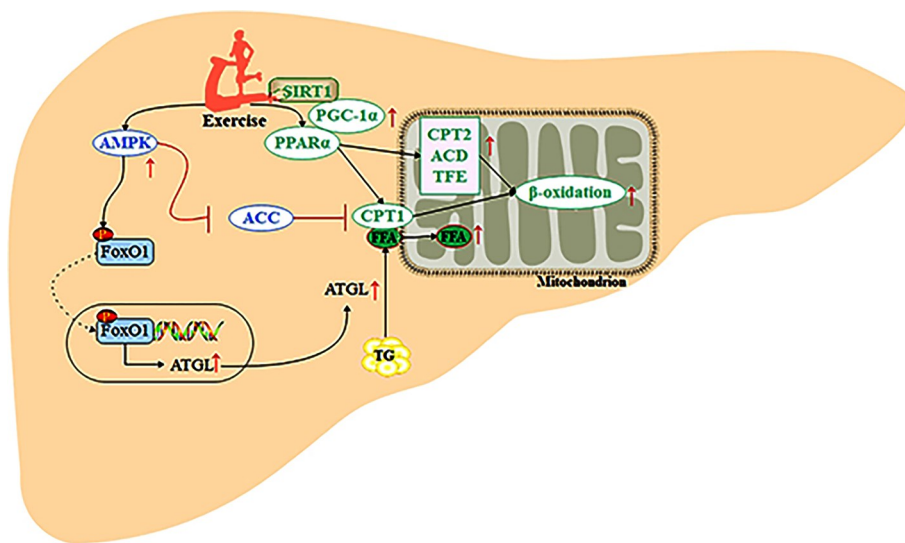


图3 运动对 IHTG 分解代谢的影响

备注:运动开始分解代谢,一方面,运动诱导 IHTG 分解酶开始加速 TG 的分解,另一方面运动诱导 FAO 的酶加速线粒体的  $\beta$ -oxidation。ACC:乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase); ACD:酰基辅酶 A 脱氢酶 (acyl-coenzyme A dehydrogenase); AMPK:AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); ATGL:脂肪甘油三酯脂肪酶 (adipose tissue TG lipase); CPT-1:肉碱棕榈酰辅酶 A 转移酶 1 (carnitine palmitoyl-CoA transferase 1); FoxO1:叉头盒转录因子 O1 (factor forkhead box O1); PGC-1 $\alpha$ :过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ); PPAR $\alpha$ :过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$ )。

### 3.3 运动减少循环 FFA 的流量

脂肪组织是能量储存的主要器官,主要以 TG 的形式储存多余的能量 (FFA 和血糖)。正常情况下胰岛素可以抑制脂肪组织的脂解,在 IR 情况下脂肪组织的脂解抑制受损,导致大量 FFA 释放。一方面,这将导致 FFA 向全身和肝脏门静脉输送升高,这为 NAFLD 患者肝细胞合成 TG 提供主要来源。对患有肝脂肪变性的患者 (在吸收后状态下测量) 进行同位素示踪研究,结果发现约 60% 的肝内脂质来自血液循环中的 FFA<sup>[59]</sup>。另一方面,骨骼肌暴露在高浓度的 FFA 下会降低葡萄糖代谢能力,主要表现为葡萄糖氧化率和糖原储存能力降低,这将会把额外的葡萄糖转移到肝脏重新合成脂肪酸 (DNL 途径)<sup>[60]</sup>。以上数据表明,IR 是促进肝脏脂肪变性、脂肪毒性和进行性肝损伤的关键致病因素。

IR 被认为是 NAFLD 及其他代谢性疾病的驱动力,因此改善 IR 是运动改善 NAFLD 的机制之一。现有证据表明,运动可以改善 NAFLD 患者的肝脏和外周 (骨骼肌和脂肪组织) IR。在一项为期 16 周的随机对照实验中,有氧与阻力训练均可提高受试者 IS (通过高胰岛素-正常血糖钳夹试验) 以及肝脏脂肪

含量 (MR 成像技术)<sup>[61]</sup>。肝脏、骨骼肌和脂肪组织对 IS 也不尽相同,一项针对 69 名 NAFLD 患者的随机试验表明,4 个月的体育锻炼主要影响外周 IR 而不是肝脏 IR<sup>[62]</sup>。以上数据表明,IR 被认为是肝脏脂肪变性的主要驱动力,改善 IR 是运动降低 IHTG 的机制之一。了解运动对脂肪肝的影响所涉及的分子途径,其中除了肝脏脂肪含量外,还需要研究其他结果指标。

### 3.4 运动增加 VLDL 的输出

除 FAO 外,排出脂肪酸是降低 IHTG 含量的另一途径。由于其疏水特性,仅在与胆固醇、磷脂和载脂蛋白一起包装入水溶性极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 颗粒后才能从肝脏输出,然后随血液循环被其他组织利用或存储<sup>[63]</sup>。VLDL 颗粒形成在内质网中,载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, apoB100) 在酶微粒体甘油三酸酯转移蛋白 (microsomal TG transfer protein, MTP) 催化的过程中被脂化,然后将新生的 VLDL 颗粒转移到高尔基体,在此过程中,颗粒进一步脂化,直至形成成熟的 VLDL 颗粒<sup>[64]</sup>。

一般情况下,血浆中的 TG 以脂蛋白的形式存

在,形成富含 TG 的颗粒(如 VLDL-TG 和乳糜微粒)。载脂蛋白 C-III (apolipoprotein C-III, apoC-III) 作为脂蛋白脂肪酶和肝脂肪酶的抑制剂,在这些颗粒的水解和清除中起关键作用<sup>[65]</sup>。FoxO1 可以刺激肝脏 apoC-III 的表达<sup>[66]</sup>。正常情况下,胰岛素可以抑制肝脏中 FoxO1 的活性,防止 apoC-III 的过度产生<sup>[67]</sup>。运动过程中消耗大量的 ATP,此时需要启动分解代谢过程,从而增加细胞 ATP 的可用性,例如 FAO。在前文中已经讨论了运动可以激活 AMPK 和 PPAR $\alpha$ 。研究表明,MTTP 和 FoxO1 基因的转录受到 PPAR $\alpha$  和 AMPK 的正调控<sup>[68]</sup>。因此,运动过程中 AMPK 和 PPAR $\alpha$  的过度激活可以增加 IHTG 的输出。

值得注意的是,肝脏 VLDL 过度产生的确可以缓解肝脏脂肪变性,但这可能会造成高 TG 血症,随后造成其他更严重的并发症,因为高 TG 血症是动脉粥样硬化和冠状动脉疾病的主要促成因素。事实上,运动疗法可以有效避免上述问题。

## 4 小结

肝脏脂肪堆积与肝脏胰岛素代谢密切相关,IHTG 比内脏脂肪或 BMI 更能预测肝脏 IR,这表明 IHTG 积累与肝脏胰岛素代谢之间存在复杂关联。另外,仅肝脏水平的 IR 就足以产生血脂、血糖异常和 MS,肝脏 IR 可能是推动代谢性疾病发展的关键因素。因此发现预防和治疗肝脏脂质过度积累的策略具有重要意义。多项临床数据和基础科学实验均表明,无论是单独的有氧运动、抗阻运动还是联合运动,都可以通过多种途径调控 IHTG 含量和肝脏胰岛素代谢,并强调运动调控 IHTG 积累对肝脏胰岛素代谢的重要性。运动主要通过以下几种途径减少 IHTG 含量:(1)运动激活的 AMPK 和 SIRT1 可以直接抑制脂肪生成的转录因子 SREBP-1C 和 ChREBP,从而减少肝脏 DNL;(2)运动通过 FoxO1/PPAR $\alpha$  增加 IHTG 的分解和脂肪酸的  $\beta$  氧化,增加肝脏细胞脂质的利用;(3)运动增加外周组织 IS,减少血液循环中葡萄糖和 FFA 通量,从而减少这些营养素向肝脏的过量输送;(4)运动通过 FoxO1/apoC-III/MTTP 增加肝脏 VLDL 的输出,进一步减少 IHTG 含量。总之,体育锻炼是减少 IHTG 含量和改善肝脏 IR 的一种行之有效的治疗策略,应当鼓励人们通过运动疗法预防和治疗慢性代谢性疾病。

## 参考文献

- [1] DING C, CHAN Z, CHOOI YC, et al. Visceral adipose tissue tracks more closely with metabolic dysfunction than intrahepatic triglyceride in lean Asians without diabetes [J]. J Appl Physiol (1985), 2018, 125(3): 909-915.
- [2] LONDON A, LUNDGAARD AM, KIENS B, et al. The role of hepatic fat accumulation in glucose and insulin homeostasis-dysregulation by the liver [J]. J Clin Med, 2021, 10(3): 1-13.
- [3] CIOFFI CE, NARAYAN KMV, LIU K, et al. Hepatic fat is a stronger correlate of key clinical and molecular abnormalities than visceral and abdominal subcutaneous fat in youth [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1): 1-10.
- [4] JANZEN NR, WHITFIELD J, MURRAY-SEGAL L, et al. Mice with whole-body disruption of aMPK-glycogen binding have increased adiposity, reduced fat oxidation and altered tissue glycogen dynamics [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 1-21.
- [5] MU W, CHENG XF, LIU Y, et al. Potential nexus of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: insulin resistance between hepatic and peripheral tissues [J]. Front Pharmacol, 2018, 9(14): 1566.
- [6] ALKHALAQI A, AL-NAIMI F, QASSMI R, et al. Visceral adiposity index is a better predictor of type 2 diabetes than body mass index in Qatari population [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(35): e21327.
- [7] SUNNY NE, PARKS EJ, BROWNING JD, et al. Excessive hepatic mitochondrial TCA cycle and gluconeogenesis in humans with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Cell Metab, 2011, 14(6): 804-810.
- [8] JOHNSON NA, SACHINWALLA T, WALTON DW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss [J]. Hepatology, 2009, 50(4): 1105-1112.
- [9] THOMA C, DAY CP, TRENELL MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review [J]. J Hepatol, 2012, 56(1): 255-266.
- [10] VITTAL A, SHAPSES M, SHARMA B, et al. Lipoprotein insulin resistance index reflects liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatol Commun, 2021, 5(4): 589-597.
- [11] KUMASHIRO N, ERION DM, ZHANG D, et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(39): 16381-16385.
- [12] BIDDINGER SB, HERNANDEZ-ONO A, RASK-MADSEN



- C, et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2008, 7(2):125-134.
- [13] BRIL F, BARB D, PORTILLO-SANCHEZ P, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2017, 65(4):1132-1144.
- [14] LINDEN AG, LI S, CHOI HY, et al. Interplay between ChREBP and SREBP-1c coordinates postprandial glycolysis and lipogenesis in livers of mice [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(3):475-487.
- [15] JITRAKDEE S, ST MAURICE M, RAYMENT I, et al. Structure, mechanism and regulation of pyruvate carboxylase [J]. *Biochem J*, 2008, 413(3):369-387.
- [16] JI L, WANG Q, LIU M, et al. The 14-3-3 protein YWHAB inhibits glucagon-induced hepatic gluconeogenesis through interacting with the glucagon receptor and FOXO1 [J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(9):1275-1288.
- [17] SEKIZKARDES H, CHUNG ST, CHACKO S, et al. Free fatty acid processing diverges in human pathologic insulin resistance conditions [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7):3592-3602.
- [18] DEFRONZO RA, TOBIN JD, ANDRES R. Glucose clamp technique; a method for quantifying insulin secretion and resistance [J]. *Am J Physiol*, 1979, 237(3):E214-223.
- [19] STAEHR P, HOTHER-NIELSEN O, LEVIN K, et al. Assessment of hepatic insulin action in obese type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes*, 2001, 50(6):1363-1370.
- [20] MATSUDA M, DEFRONZO RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(9):1462-1470.
- [21] SEPPÄLÄ-LINDROOS A, VEHKAVAARA S, HÄKKINEN AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(7):3023-3028.
- [22] KORENBLAT KM, FABBRINI E, MOHAMMED BS, et al. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(5):1369-1375.
- [23] GASTALDELLI A, CUSI K, PETTITI M, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2):496-506.
- [24] ORTIZ-LOPEZ C, LOMONACO R, ORSAK B, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(4):873-878.
- [25] KOTRONEN A, WESTERBACKA J, BERGHOLM R, et al. Liver fat in the metabolic syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9):3490-3497.
- [26] FLETCHER JA, DEJA S, SATAPATI S, et al. Impaired ketogenesis and increased acetyl-CoA oxidation promote hyperglycemia in human fatty liver [J]. *JCI Insight*, 2019, 5(11):1-16.
- [27] HYÖTYLÄINEN T, JERBY L, PETÄJÄ EM, et al. Genome-scale study reveals reduced metabolic adaptability in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Nat Commun*, 2016(7):8994.
- [28] CHELLA KRISHNAN K, FLOYD RR, SABIR S, et al. Liver pyruvate kinase promotes NAFLD/NASH in both mice and humans in a sex-specific manner [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(2):389-406.
- [29] ZHANG M, ZHAO Y, LI Z, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase 4 mediates lipogenesis and contributes to the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1):582-586.
- [30] SALTIEL AR. Insulin signaling in health and disease [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1):1-12.
- [31] SAKURAI Y, KUBOTA N, YAMAUCHI T, et al. Role of insulin resistance in MAFLD [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):1-26.
- [32] SUPPLI MP, RIGBOLT KT, VEIDAL SS, et al. Hepatic transcriptome signatures in patients with varying degrees of nonalcoholic fatty liver disease compared with healthy normal-weight individuals [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 316(4):G462-g472.
- [33] HONMA M, SAWADA S, UENO Y, et al. Selective insulin resistance with differential expressions of IRS-1 and IRS-2 in human NAFLD livers [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2018, 42(9):1544-1555.
- [34] VALENTI L, RAMETTA R, DONGIOVANNI P, et al. Increased expression and activity of the transcription factor FOXO1 in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Diabetes*, 2008, 57(5):1355-1362.
- [35] BERGMAN RN, PICCININI F, KABIR M, et al. Hypothesis: role of reduced hepatic insulin clearance in the pathogenesis of type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2019, 68(9):1709-1716.
- [36] GASTALDELLI A, ABDUL GHANI M, DEFRONZO RA. Adaptation of insulin clearance to metabolic demand is a key determinant of glucose tolerance [J]. *Diabetes*, 2021, 70(2):377-385.
- [37] BRATUSCH-MARRAIN PR, WALDHÄUSL WK, GASIC S,

- et al. Hepatic disposal of biosynthetic human insulin and porcine C-peptide in humans [J]. *Metabolism*, 1984, 33 (2):151-157.
- [38] PIVOVAROVA O, VON LOEFFELHOLZ C, ILKAVETS I, et al. Modulation of insulin degrading enzyme activity and liver cell proliferation [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14 (14): 2293-2300.
- [39] GHADIEH HE, RUSSO L, MUTURI HT, et al. Hyperinsulinemia drives hepatic insulin resistance in male mice with liver-specific *Ceacam1* deletion independently of lipolysis [J]. *Metabolism*, 2019, 93 (April): 33-43.
- [40] LAMBERT JE, RAMOS-ROMAN MA, BROWNING JD, et al. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3): 726-735.
- [41] SANDERS FW, GRIFFIN JL. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2016, 91 (2): 452-468.
- [42] IPSEN DH, LYKKESFELDT J, TVEDEN-NYBORG P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75 (18): 3313-3327.
- [43] YAN C, TIAN X, LI J, et al. A high-fat diet attenuates AMPK  $\alpha 1$  in adipocytes to induce exosome shedding and nonalcoholic fatty liver development in vivo [J]. *Diabetes*, 2021, 70(2): 577-588.
- [44] 荆文, 李传芬, 冯连世. 运动激活 AMPK 改善非酒精性脂肪肝的研究进展 [J]. *体育科学*, 2019, 39(10): 91-97.
- [45] KUSUNOKI J, KANATANI A, MOLLER DE. Modulation of fatty acid metabolism as a potential approach to the treatment of obesity and the metabolic syndrome [J]. *Endocrine*, 2006, 29(1): 91-100.
- [46] TOBITA T, GUZMAN-LEPE J, TAKEISHI K, et al. SIRT1 disruption in human fetal hepatocytes leads to increased accumulation of glucose and lipids [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (2): e0149344.
- [47] OH S, SHIDA T, YAMAGISHI K, et al. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study [J]. *Hepatology*, 2015, 61(4): 1205-1215.
- [48] BEGRICHE K, MASSART J, ROBIN MA, et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2013, 58(4): 1497-1507.
- [49] KOO SH. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2013, 19(3): 210-215.
- [50] RAO MS, REDDY JK. Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis [J]. *Semin Liver Dis*, 2001, 21(1): 43-55.
- [51] ZHAO N, TAN H, WANG L, et al. Palmitate induces fat accumulation via repressing FoxO1-mediated ATGL-dependent lipolysis in HepG2 hepatocytes [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (1): e0243938.
- [52] KIM M, PARK K, CHOI I. The metabolic suppressor 3-iodothyronamine enhances lipolysis in 3T3-L1 adipocytes via activation of the adenosine monophosphate-activated protein kinase/forkhead box O1 signaling pathway [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2020, 71(3): 409-416.
- [53] SANYAL AJ, CAMPBELL-SARGENT C, MIRSHAHI F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(5): 1183-1192.
- [54] HAUS JM, SOLOMON TP, KELLY KR, et al. Improved hepatic lipid composition following short-term exercise in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(7): E1181-1188.
- [55] GONÇALVES IO, PASSOS E, ROCHA-RODRIGUES S, et al. Physical exercise prevents and mitigates non-alcoholic steatohepatitis-induced liver mitochondrial structural and bioenergetics impairments [J]. *Mitochondrion*, 2014(15): 40-51.
- [56] AOI W, NAITO Y, HANG LP, et al. Regular exercise prevents high-sucrose diet-induced fatty liver via improvement of hepatic lipid metabolism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 413(2): 330-335.
- [57] VAN DER WINDT DJ, SUD V, ZHANG H, et al. The effects of physical exercise on fatty liver disease [J]. *Gene Expr*, 2018, 18(2): 89-101.
- [58] CANTÓ C, AUWERX J. PGC-1 $\alpha$ , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(2): 98-105.
- [59] 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]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1343-1351.
- [60] LOEFFELHOLZ CV, ROTH J, COLDEWEY SM, et al. The role of physical activity in nonalcoholic and metabolic dysfunction associated fatty liver disease [J]. *Biomedicine*, 2021, 9(12): 1-18.
- [61] 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) [J]. *Hepatology*, 2013, 58 (4): 1287-1295.

(下转第86页)

- 马约翰《体育的迁移价值》[J]. 体育文化导刊, 2005(6): 62-63.
- [2] 郭振, 茹亚伟, 毕金泽. 我国大学高水平运动队的体教融合研究: “清华模式”的探索[J]. 北京体育大学学报, 2021, 44(1): 43-51.
- [3] 郭振, 王松, 钟玉姣, 等. 新时代体教融合的概念、价值与实践路径探析[J]. 体育科学, 2022, 42(2): 21-29.
- [4] 王登峰. 新时代体教融合的目标与学校体育的改革方向[J]. 上海体育学院学报, 2022, 44(10): 1-4, 12.
- [5] 赵毓宝. 篮球普修课教案[M]. 香港: 香港风雅图书出版社, 2010.
- [6] 赵一鸣. 体育网课教学效果分析[J]. 当代体育, 2019(10): 45-47.
- [责任编辑 江国平]

(上接第 81 页)

- [62] MALIN SK, RYNDERS CA, WELTMAN JY, et al. Exercise intensity modulates glucose-stimulated insulin secretion when adjusted for adipose, liver and skeletal muscle insulin resistance [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0154063.
- [63] FABBRINI E, MOHAMMED BS, MAGKOS F, et al. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2008, 134(2): 424-431.
- [64] KAWANO Y, COHEN DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Gastroenterol, 2013, 48(4): 434-441.
- [65] YAMAZAKI A, OHKAWA R, YAMAGATA Y, et al. Apolipoprotein C-II and C-III preferably transfer to both high-density lipoprotein (HDL)2 and the larger HDL3 from very low-density lipoprotein (VLDL) [J]. Biol Chem, 2021, 402(4): 439-449.
- [66] ALTOMONTE J, CONG L, HARBARAN S, et al. Foxo1 mediates insulin action on apoC-III and triglyceride metabolism [J]. J Clin Invest, 2004, 114(10): 1493-1503.
- [67] LEE S, DONG HH. FoxO integration of insulin signaling with glucose and lipid metabolism [J]. J Endocrinol, 2017, 233(2): R67-R79.
- [68] SALINE M, BADERTSCHER L, WOLTER M, et al. AMPK and AKT protein kinases hierarchically phosphorylate the N-terminus of the FOXO1 transcription factor, modulating interactions with 14-3-3 proteins [J]. J Biol Chem, 2019, 294(35): 13106-13116.
- [责任编辑 江国平]