

# 亚低温有氧运动联合干预 NAFLD 的可能生物学机制述评

秦智<sup>1</sup>, 李彩洁<sup>2</sup>, 肖国强<sup>1</sup>

(1.华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510006; 2.喀什师范学院 体育系, 新疆 喀什 844000)

**摘 要:** 综述了非酒精性脂肪肝病(NAFLD)致病机制、有氧运动诸多维持稳态机制与低温生物学综合效应研究概况。科学猜测与述评亚低温与有氧运动联合干预 NAFLD 的可能生物学机制是亚低温诱导机体生成应激蛋白发挥综合生物效应与有氧运动促机体抗氧化应激、抑制线粒体凋亡、改善内质网应激与胰岛素抵抗, 抗炎作用共同实现 NAFLD 病理性的可逆改善。

**关键词:** 运动生物化学; 非酒精性脂肪肝; 亚低温; 有氧运动; 应激蛋白; 内质网应激; 生物学机制; 综述

中图分类号: G804.7 文献标识码: A 文章编号: 1006-7116(2010)02-0119-04

## Review of a possible biological mechanism for sub low temperature and aerobic exercises to jointly intervene NAFLD

QIN Zhi<sup>1</sup>, LI Cai-jie<sup>2</sup>, XIAO Guo-qiang<sup>1</sup>

(1.School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006, China;

2.Department of Physical Education, Kashi Normal University, Kashi 844000, China)

**Abstract:** The authors gave an overview of researches on the pathogenesis mechanism of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), various mechanisms for aerobic exercises to maintain homeostasis, and low temperature biological comprehensive effects. The authors scientifically guessed and reviewed a possible biological mechanism for sub low temperature and aerobic exercises to jointly intervene NAFLD: low temperature induces the body to produce stress proteins to exert a comprehensive biological effect, and aerobic exercises promote body anti-oxidation stress, restrains the death of mitochondria, and improves endoplasmic reticulum stress and insulin's inflammation resisting function, which jointly realize the pathologically reversible improvement of NAFLD.

**Key words:** sports biochemistry; non-alcoholic fatty liver disease; sub low temperature; aerobic exercise; stress protein; endoplasmic reticulum stress; biological mechanism; overview

现代社会的文明犹如一把双刃剑, 人类在充分享受着文明便利的同时, 也遭受着文明疾病的困扰。随着饮食结构和生活方式的改变, 脂肪肝的患病率不断攀升, 并已成为发达国家、地区的富裕阶层慢性肝病的重要原因<sup>[1]</sup>。目前全球非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的平均发病率大约在 20%左右<sup>[2]</sup>。但针对 NAFLD 仍缺乏特效的治疗药物<sup>[3]</sup>。因此, 探讨预防与改善 NAFLD 机制的研究势必成为运动医学研究领域热点之一。近年来, 随着人们对于 NAFLD 病理生理学致病机制的清晰认识, 和有氧运动改善机体应激状态与维持稳态机制的深入研

究以及新兴边缘学科——低温生物学(Cryobiology)研究的快速兴起, 整合有氧运动与低温生物学最新研究成果, 应用亚低温与有氧运动联合干预 NAFLD 或许会成为重要之利器。本文从细胞生物学与分子生物学层面, 预测与述评亚低温与有氧运动联合干预 NAFLD 的可能生物学机制, 为人类探寻预防与改善 NAFLD 有效措施研究提供新的思路。

## 1 NAFLD 研究概况

### 1.1 NAFLD 的概念及病理分期

NAFLD 是一种无过量饮酒史肝实质细胞脂肪变

性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征。其病理改变主要为大泡性或大泡性为主伴小泡性的混合性肝细胞脂肪变性。

非酒精性脂肪性肝病是指排除过量饮酒和其他明确的损肝因素之外所致的类似酒精性脂肪性肝病病理改变综合征,它包括了单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎以及肝硬化和终末期肝病。

### 1.2 NAFLD 的致病机制

1988 年关于 NAFLD 发病机制提出的“二次打击假说”目前普遍为人们所接受:第一次打击是脂肪蓄积在肝中,这个过程和胰岛素抵抗紧密相关,在大多数脂肪肝患者中并没有或仅仅有极轻微的炎症性改变;而第二次打击是促进疾病发展的关键过程,是由氧应激和异常细胞因子导致脂肪肝发生炎症反应、坏死和纤维化<sup>[4]</sup>。近年来研究发现,胰岛素抵抗可能才是真正的“第一次打击”<sup>[5]</sup>。

### 1.3 NAFLD 的病理生理学机制

1)NAFLD 细胞氧化应激机制。肝脏作为人体的代谢中心,其旺盛的代谢活动必然会伴随反应性活性氧(reactive oxygen species, ROS)的大量生成,ROS 的大量产生和(或)抗氧化防御机制的不足将引起氧化应激,另外,酒精、药物、肥胖引起的过量自由脂肪酸代谢等都极易使肝细胞产生氧化应激,最终引发肝损伤及肝病<sup>[6]</sup>。

ROS 尤其在酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎<sup>[7]</sup>及病毒性肝炎等肝病中,氧化应激在其病理生理变化方面扮演重要的角色,并最终导致肝硬化和肝癌的发生。而低水平的 ROS 则作为重要的信号分子,通过对多种蛋白的氧化还原修饰参与多种生物学过程,包括信号转导、基因表达、细胞增殖、分化和凋亡<sup>[8]</sup>。因此氧化还原平衡对于肝脏正常的生理功能至关重要。

2)NAFLD 细胞凋亡机制。细胞凋亡(apoptosis)是由 Kerr 等<sup>[9]</sup>在 1972 年首先提出来的,是细胞生理或病理信号刺激下启动自身凋亡基因发生的主动自杀行为。目前凋亡被认为是保持组织自稳态的一个基本过程,对于维持正常组织的细胞生长-死亡平衡至关重要,各种病毒感染、免疫、恶性肿瘤或药物诱导的肝病均能引起肝细胞凋亡<sup>[10]</sup>。细胞凋亡经典途径主要包括死亡受体途径和线粒体途径。

3)NAFLD 细胞内质网应激机制。内质网是细胞内最重要的蛋白质合成折叠场所,也是细胞内钙离子的主要储存库。内质网相关的细胞凋亡与其应激反应及对钙离子的调控有关。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是细胞的一种自我保护机制,但也可能是引起肝细胞凋亡的一个原因<sup>[11]</sup>。

4)炎症反应因子。在 NAFLD 的致病机制中,炎症反应因子扮演着重要的角色。Grespo<sup>[12]</sup>观察到, TNF- $\alpha$  和其受体在非酒精性脂肪肝中表达增加与其严重程度呈正相关,而且 TNF- $\alpha$  诱导肝细胞线粒体 UCP-2 基因表达,后者可抑制线粒体内 ATP 的生成,导致细胞坏死。最近报道人体实验证明: TNF- $\alpha$  的表达与肥胖程度(body mass index, BMI)及胰岛素水平呈正相关<sup>[13]</sup>。

综上所述,现今普遍为学者们所接受的 NAFLD 致病机制——“二次打击假说”应拓深为如下表述:第一次打击是脂肪蓄积在肝中,这个过程和胰岛素抵抗紧密相关,这与众多研究发现的在大多数脂肪肝患者中并没有或仅仅有极轻微的炎症性改变相吻合;而第二次打击应该拓展为,源于氧化应激诱导的级联反应促线粒体细胞凋亡与内质网应激,加之联合异常细胞因子导致 NAFLD 发生炎症反应、坏死和纤维化,进而演变为 NASH。

## 2 有氧运动改善机体应激状态与维持稳态机制的研究

1)有氧运动抗氧化应激作用。大量研究已证实,不同的运动方式对自由基及机体抗氧化防御系统都有明显影响<sup>[14]</sup>。剧烈的急性运动可诱导细胞和组织抗氧化状态改变。多数研究表明,一次急性运动可引起心肌、骨骼肌和肝脏等组织 SOD、CAT 和 GPX 等抗氧化酶的活性增高<sup>[15]</sup>。这些研究初步证明了,运动训练引起的机体抗氧化防御机能提高,可减少机体受自由基损伤的程度<sup>[16]</sup>。

2)有氧运动抑制凋亡发生作用。从“适宜运动”理论来看,20 min 运动组的运动强度在各运动组中最为适宜,这种适宜的运动形式产生积极的运动效应的机理与运动诱导细胞凋亡的机制正相反,表现为:(1)适宜的运动抑制 bax 基因表达、促进 bcl-2 基因表达、使 bcl-2 与 bax 比值优化<sup>[17]</sup>;(2)适宜的运动使自由基生成减少,并通过相对提高抗氧化酶活性(特别是 SOD 酶活性)增加对自由基清除,有利于保持氧化与抗氧化系统的动态平衡<sup>[18]</sup>;(3)使线粒体产生适应性的变化,包括线粒体体积和数目的增加、酶合成增加、活性提高,从而提高线粒体氧化磷酸化能力<sup>[19]</sup>;(4)减少机械损伤的发生<sup>[20]</sup>。

3)有氧运动的抗炎症作用。目前,在国外学者们已普遍接受了运动的重要意义——抗炎作用<sup>[21]</sup>。在国内文献中,鲜有相关报道<sup>[22]</sup>。

关于运动的抗炎症反应机制,目前研究最多的是 IL-6 和 TNF- $\alpha$  两种细胞因子。Radom<sup>[23]</sup>的实验表明,30 min 的有氧运动可以激活人体中性粒细胞内各种未

知基因大量显著性表达。

4)有氧运动改善 IR 作用。大量的研究发现, 有氧运动可广泛提高机体脂肪分解的速度, 其机制在于提高肌肉、肝脏等组织的脂蛋白脂酶(LPL)、肝脂酶(HL)等脂肪分解关键酶的活性<sup>[24]</sup>。

就糖代谢而言, 有氧运动可以增加肝释放和肌肉摄取葡萄糖; 增加肌细胞膜上胰岛素受体的数量, 提高肝脏、骨骼肌细胞和脂肪组织对胰岛素作用的敏感性及其胰岛素对受体的亲和力, 改善胰岛素抵抗<sup>[25]</sup>。

### 3 亚低温与有氧运动联合干预 NAFLD 的可能生物学机制

#### 3.1 有氧运动干预 NAFLD 的可能生物学机制

基于大量文献分析归纳和 NAFLD 致病机制的清晰认识, 有氧运动干预促 NAFLD 改善机制可能是通过抗氧化应激、抑制线粒体凋亡、改善内质网应激与胰岛素抵抗和抗炎因子综合途径实现 NAFLD 病理学意义上的可逆性改变(见图 1)。

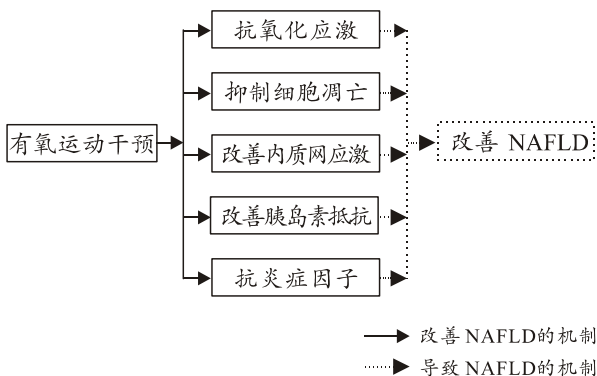


图 1 有氧运动改善 NAFLD 机制示意图

#### 3.2 亚低温干预 NAFLD 的可能生物学机制

虽然早期研究观察到热刺激可诱导 HSPs 的产生, 但后来的许多研究表明, 除热环境外, 许多其它的物理、化学及生物应激原(如缺血、缺氧、寒冷、感染、炎症、创伤、放射线、重金属、能量代谢抑制剂、乙醇及氧自由基等)都可诱导 HSPs 的产生。因此, HSPs 又称为应激蛋白(stress proteins, SP)<sup>[26]</sup>。HSP 具有综合生物效用: 分子伴侣作用<sup>[27]</sup>、抑制细胞凋亡作用<sup>[28]</sup>、抗氧化应激作用<sup>[29]</sup>和抗炎作用<sup>[30]</sup>。亚低温干预促 NAFLD 改善机制可能是亚低温干预刺激机体生成应激蛋白, 通过发挥其综合生物效应途径实现 NAFLD 病理学意义上的可逆性改变(见图 2)。

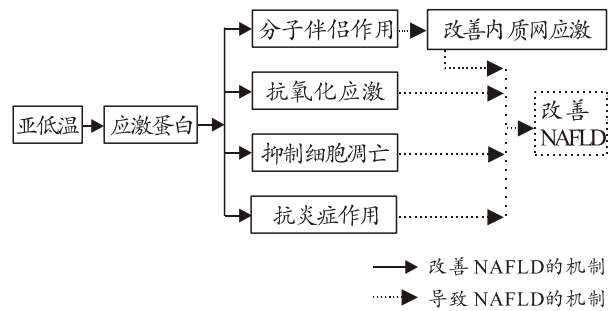


图 2 亚低温改善 NAFLD 机制示意图

#### 3.3 亚低温与有氧运动联合干预 NAFLD 的可能生物学机制

鉴于有氧运动和亚低温分别干预 NAFLD 生物学机制可行性的科学分析, 笔者认为: 亚低温与有氧运动联合干预促 NAFLD 改善机制可能是建立在上述二者机制基础之上的叠加生物学效应, 从而使之或许成为更有利于预防与改善 NAFLD 的措施。

NAFLD 病情在全球范围内的肆虐与蔓延, 至今尚无特效临床药物治疗的窘境迫使体育科研工作者转变思路。亚低温与有氧运动联合干预 NAFLD 生物学机制还有很多谜团亟待深入研究。

#### 参考文献:

[1] Adams L A, Lymp J F Sawyer J S T, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study[J]. Gastroenterology, 2005, 129: 113-121.

[2] Lyn Patrick N D. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress[J]. Altern Med Rev, 2002, 7(4): 276-291.

[3] 窦艳玲, 赵洪川. 非酒精性脂肪肝病的新认识[J]. 中日友好医院学报, 2005, 19: 367-368.

[4] Chitturi S, Farrell G C. Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Semin Liver Dis, 2001, 21(1): 27-41.

[5] Te Sligte K, Bourass I, Sels J P, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: review of a growing medical problem[J]. Eur J Intern Med, 2004, 15: 10-21.

[6] 刘琼明. 人类肝脏氧化应激反应和氧化还原调控网络的初步研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2006.

[7] Albano E. Review article: role of oxidative stress in the progression of non-alcoholic steatosis[J]. Aliment

- Pharmacol Ther, 2005, 22(Suppl 2): 71-73.
- [8] Cakir Y. Reactive species-mediated regulation of cell signaling and the Cell cycle:the role of MAPK[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(5-6): 726-740.
- [9] Wang Y, Singh R, Lefkowitz J H, et al. Tumor necrosis factor-induced toxic liver injury results from JNK2-dependent activation of caspase-8 and the mitochondrial death pathway[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(22): 15258-15267.
- [10] DeAngelis R A, Markiewski M M, Taub R, et al. A high-fat diet impairs liver regeneration in C57BL/6 mice through overexpression of the NF-kappaB inhibitor, IkappaBalpha[J]. *Hepatology*, 2005, 42(5): 1148-1157.
- [11] 王晓红, 张卫光, 张书永. 酒精性肝病与内质网应激[J]. *解剖学报*, 2006, 37(5): 602-604.
- [12] Grespo J, Hiktr M N, Esqui M, et al. Gene expression of tumor necrosis actor alpha and TNF receptors in nonalcoholic steatohepatitis patients[J]. *Hepatology*, 2001, 34(6): 1185-1193.
- [13] Hui D, Barve S, Joshi-B, et al. Increase monocyte nuclear-B activation and tumor necrosis factor production on alcoholic hepatitis[J]. *J Lab Clin Med*, 2000, 135: 385.
- [14] Ji L L, Leeuwenburgh C, Leichtweis S, et al. Oxidative stress and aging[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 788: 62-71.
- [15] Ji L L. Exercise and free radical generation: Role of cellular antioxidant systems[G]//*Exercise and Sports Science Review*, Holloszy J. (Ed). Baltimore, Maryland. Williams&Wilkins Co, 1995: 135-166.
- [16] Chandwaney R, Leichtweis S, Leeuwenburgh C, et al. Oxidative stress and mitochondrial function in skeletal muscle:effects of aging and exercise training[J]. *Age*, 1998, 21: 109-117.
- [17] 沈志祥. 运动与衰老[J]. *体育科学*, 2004, 24(7): 37-43.
- [18] 陈彩珍. 有氧运动对老年小鼠骨骼肌抗氧化能力的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2000, 19(3): 273-274.
- [19] Hoch F W. Perspectives on molecular and cellular exercise physiology[J]. *J Appl Physiol*, 1988, 65: 1461-1471.
- [20] 沈志祥. 运动对老年小鼠骨代谢和凋亡相关基因的影响[D]. 上海: 华东师范大学, 2005.
- [21] Hellenius M L, Rauramaa R. The metabolic syndrome threatens public health increased physical activity the best cure [J]. *Lakartidningen*, 2007, 104(51-52): 3857-3861.
- [22] 唐晖, 谢敏豪. 肥胖与运动研究进展——慢性炎症反应学说[J]. *体育科学*, 2008, 28(8): 54-59.
- [23] Radom-Aizik S, Zaldivar F J, Leu S Y, et al. Effects of 30min of aerobic exercise On gene expression in human neutrophils[J]. *J Appl Physiol*, 2008, 104(1): 236-243.
- [24] 傅力. 运动与脂代谢的研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 1997, 16(1): 42-45.
- [25] 陈吉棣. 体力活动、膳食营养与慢性病[J]. *中国运动医学杂志*, 1999, 18(1): 46-50.
- [26] Hightower L E. Heat shock, stress proteins, chaperones, and proteotoxicity[J]. *Cell*, 1991, 66: 191-197.
- [27] Moseley P L. Heat shock proteins and heat adaptation of the whole organism[J]. *J Appl Physiol*, 1997, 83: 1414-1417.
- [28] Komarova E Y, Afanasyeva E A, Bulatova M M, et al. Down stream caspases are novel targets for the antiapoptotic activity of the molecular chaperone hsp70[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2004, 9(3): 265-275.
- [29] Barrett M J, Alones V, Wang K X, et al. Mitochondria-derived oxidative stress induces a heat shock protein response[J]. *J Neuro Sci Res*, 2000, 78(3): 420-429.
- [30] 金欢胜. HSP70 介导肾脏缺血预适应保护作用的实验研究[D]. 西安: 第三军医大学, 2005.