

# 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

刘倩倩, 肖国强

(华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510006)

**摘 要:** 探讨肥胖及肥胖抵抗大鼠 NAFLD 发病机制及运动干预对不同倾向模型的效果是否存在不同之处, 为更好防治 NAFLD 提供实验数据。通过高脂饮食诱导建模, 从中遴选出肥胖和肥胖抵抗型两种大鼠, 通过肝组织病理切片确定建模是否成功。而后对大鼠施加 5 周的游泳运动, 运动结束后, 通过测定体脂、脂体比, 血脂、肝指数、瘦素水平、空腹血糖及胰岛素水平等指标, 观察运动对不同类型 NAFLD 的干预效果。结果发现, 肥胖抵抗组体质量与正常组相比差异无显著性, 但肥胖抵抗组与肥胖组同样存在能量代谢紊乱, 肥胖组存在胰岛素抵抗和瘦素抵抗, 肥胖抵抗组不显示有胰岛素抵抗, 存在瘦素抵抗。游泳运动改善肥胖组 NAFLD 的效果较肥胖抵抗组更为显著。结果表明肥胖组 NAFLD 与肥胖抵抗组 NAFLD 发病机制并不相同, 游泳运动对其干预效果也不相同。游泳运动使能耗增加, 减少脂质沉积, 能明显改善肥胖组的瘦素抵抗, 恢复脂肪-胰岛素的负反馈调节机制, 进而改善 IR, 促进 NAFLD 转归。游泳运动对肥胖抵抗组的改善机制可能不同于肥胖组, 主要是通过调节瘦素的受体结合率, 改善瘦素抵抗, 促进 NAFLD 的转归。

**关 键 词:** 运动生理学; 非酒精性脂肪性肝; 肥胖; 肥胖抵抗; 游泳运动; 大鼠

中图分类号: G804.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-7116(2013)01-0129-06

## A comparative study of the effects of intervention produced by swimming on obese and obesity resistant rats suffering an NAFLD

LIU Qian-qian, XIAO Guo-qiang

(School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006, China)

**Abstract:** In order to probe into the pathogenesis of NAFLD suffered by obese and obesity resistant rats and whether there are any differences between the effects of intervention produced by exercising on different tendency models, so as to provide experimental data for controlling NAFLD better, the authors established models by means of high fat food induction, selected obese and obesity resistant rats therefrom, confirmed the success of model establishment via pathological slices of liver tissues, then let the rats swim for 5 weeks, observed the effects of intervention produced by exercising on different types of NAFLD by measuring indexes such as body fat, fat to weight ratio, blood fat, liver index, leptin index, fastening blood glucose and insulin level etc after exercising was finished, and revealed the following findings: there was no significant difference between the body mass of the rats in the obesity resistant group and the body mass of the rats in the normal group, but the same as the rats in the obese group, the rats in the obesity resistant group had an energy metabolism disorder; the rats in the obese group had insulin resistance and leptin resistance, while the rats in the obesity resistant group showed no insulin resistance but leptin resistance; the effect of NAFLD improvement produced by swimming on the rats in the obese group was more significant than the effect of NAFLD improvement produced by swimming on the rats in the obesity resistant group. The findings indicate the followings: the pathogenesis of NAFLD suffered by the rats in the obese group is not the same as the pathogenesis of NAFLD suffered by the rats in the obesity resistant group, neither are the effects of interven-

收稿日期: 2011-10-25

基金项目: 广东省科技厅规划项目(2011B031600010)。

作者简介: 刘倩倩 (1986-), 女, 博士研究生, 研究方向: 运动负荷的生物学适应。通讯作者: 肖国强教授

tion produced by swimming on them; swimming increases energy consumption, reduces lipid deposition, can significantly improve leptin resistance of the rats in the obese group, thus restore the fat-insulin negative feedback regulation mechanism, then improve IR, and promote the turnaround of NAFLD; the mechanism of improvement produced by swimming on the rats in the obesity resistant group may be different from the mechanism of improvement produced by swimming on the rats in the OB group; swimming improves leptin resistance and promotes the turnaround of NAFLD mainly by regulating the leptin receptor binding rate.

**Key words:** sports physiology; NAFLD; obesity; obesity resistance; swimming; rat

目前,在基础实验研究中,人们对于非酒精性脂肪性肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的研究多集中对肥胖型对象的防治研究,但越来越多的资料显示,在非肥胖人群中,NAFLD的发病机率也较高。对 NAFLD 的防治而言,脂肪分布情况可能比总体脂肪含量更有意义,本实验通过对肥胖及肥胖抵抗两种 NAFLD 模型进行运动干预,旨在探讨运动对两种 NAFLD 模型的糖脂代谢、胰岛素抵抗及瘦素抵抗是否存在不同的机制,为更好防治 NAFLD 提供实验数据。

## 1 实验对象与方法

### 1.1 实验动物与饲料

3月龄 SPF 级雄性 SD 大鼠 100 只,体质量( $180 \pm 19$ ) g,由广州中医药大学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(粤)2008-0002 粤监证字 2008D007。常规分笼喂养,自然光照,饲养环境温度( $23 \pm 2$ ) °C,自由饮水进食。普通饲料选用国家标准啮齿类动物混合饲料,由广州中医药大学实验动物中心提供。高脂饲料采购于广东省医学实验动物中心。具体成分:按照酪蛋白 41.4 g/L、麦芽糖糊精 25.6 g/L、纤维素 10.0 g/L、胱氨酸 0.5 g/L、黄原胶 3 g/L、果糖 3 g/L 和其它物质 5 g/L 加工制备成干粉末。依据玉米油 48.5 g/L、橄榄油 28.4 g/L、葵花籽油 3 g/L 制备混合油。

### 1.2 动物分组

适应性喂养后,随机抽取 10 只,喂食普通饲料,作为正常对照组(C);剩余 90 只喂食高脂高胆固醇饲料,用于制备肥胖与肥胖抵抗型大鼠 NAFLD 模型。连续喂养 5 周后,根据大鼠体质量将模型大鼠分为肥胖组及肥胖抵抗组,并挑出肥胖组体质量增加最多的 20 只,分为肥胖对照(ON)组 10 只和肥胖运动(ONE)组 10 只;肥胖抵抗组体质量增加最少的 20 只作为实验对象,分为抵抗肥胖对照组(OR)10 只和抵抗肥胖运动(ORE)组 10 只。而后开始进行 5 周的游泳训练,每周运动 6 d,休息 1 d,每天运动 1 h。

### 1.3 取材

运动周期实验结束后,禁食 12 h,质量分数 10% 水合氯醛麻醉,剖开腹腔后,腹主动脉取血,制血清;

分离肾周、附睾脂肪垫和肝脏称量;部分肝组织以质量分数 10% 甲醛固定,制作肝组织病理切片;取部分肝组织,放入液氮保存、待测。

### 1.4 检测指标及方法

1)整个实验期间,每周固定时间测量大鼠体质量、体长 1 次。计算 Lee's 指数。2)采用半自动生化分析仪(Eppendorf ECOM-F 6124) Eppendorf Co.Germany 检测血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)以及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量。(3)血清 FFA 采用比色法,在 722 分光光度计上按照试剂盒说明测试。(4)采用血糖仪测定血浆葡萄糖;采用双抗体放射免疫分析法测定血清胰岛素,计算胰岛素抵抗指数( $HOMA-IR$ )= $[\text{空腹血糖}(FBG) \times \text{FINS}] / 22.5$ 。(5)采用固相夹心法酶联免疫吸附实验法测定血清瘦素(leptin)含量(试剂盒由南京凯基生物科技发展有限公司),所有操作严格按试剂盒说明书进行。(6)肝指数:称量肝质量与体质量,计算肝型与体重比值,即为肝指数。(7)通过 HE 染色制作肝组织病理切片,光镜下观察大鼠肝脏脂肪变性情况。(8)肝脂质测定:取适量肝组织,在液氮中研成粉末,称量后加入氯仿-甲醇(体积比 2:1)抽提脂质,离心后取上清测定其 TG、TC。

### 1.5 统计方法

用 SPSS for Windows 15.0 统计软件包对实验数据进行统计分析,所有数据结果以“平均数  $\pm$  标准差”( $\bar{x} \pm s$ )来表示,采用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异具有显著性, $P < 0.01$  为差异具有非常显著性。

## 2 结果与分析

### 2.1 体质量、Lee's 指数的变化

实验周期结束,于取材时最后一次测定各组大鼠体质量、体长,计算 Lee's 指数(见表 1),ON 组大鼠体质量、Lee's 指数明显高于其他 4 组( $P < 0.01$ );运动干预组 ONE 组大鼠体质量虽明显低于 ON 组( $P < 0.01$ ),但仍高于 C 组( $P < 0.05$ );ORE 组大鼠体质量低于 ONE 组( $P < 0.05$ );OR 组大鼠与 C 组相比体质量、Lee's 指数均有增高,但无统计学意义;OR 组大鼠体质量、

Lee's 指数均明显低于 ON 组( $P<0.01$ )(见表 1)。

表 1 各组大鼠实验结束, 最后一次体质量、Lee's 指数( $\bar{x} \pm s$ )测试结果

组别	n/只	体质量/g	Lee's 指数/(g·cm <sup>-1</sup> )
C	9	419.3±11.38	301.57±8.45
ON	9	494.15±14.93 <sup>2)</sup>	329.62±17.25 <sup>2)</sup>
ONE	9	447.5±9.15 <sup>1)3)</sup>	304.64±15.89 <sup>3)</sup>
OR	9	441±11.25 <sup>3)</sup>	306.92±7.28 <sup>3)</sup>
ORE	9	420.5±12.31 <sup>3)4)</sup>	302.50±11.31 <sup>3)</sup>

与 C 组比较; 1) $P<0.05$ , 2) $P<0.01$ ; 与 ON 组比较, 3) $P<0.01$ ; 与 ONE 组比较, 4) $P<0.05$

## 2.2 对大鼠体脂及脂体比的影响

如表 2, ON 组大鼠肾周脂肪垫、附睾周脂肪垫显著高于其他各组( $P<0.01$ ); ONE 组与 ON 组相比, 肾周附睾脂肪均明显减少( $P<0.05$ ), 其他各组间变化不

表 2 各组大鼠肾周、附睾脂肪及脂体比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/只	肾周脂肪/g	附睾周脂肪/g	脂体比/%
C	9	4.36±1.52	3.43±0.38	3.38±0.63
ON	9	7.68±1.35 <sup>2)</sup>	6.62±0.83 <sup>2)</sup>	4.85±0.95 <sup>1)</sup>
ONE	9	5.54±0.68 <sup>3)</sup>	4.62±0.25 <sup>3)</sup>	3.92±0.76 <sup>3)</sup>
OR	9	4.63±0.45 <sup>3)</sup>	3.83±0.48 <sup>3)</sup>	3.52±0.54 <sup>3)</sup>
ORE	9	4.40±0.58 <sup>3)</sup>	3.55±0.34 <sup>3)</sup>	3.48±0.58 <sup>3)</sup>

与 ON 组比较, 1) $P<0.05$ , 2) $P<0.01$ ; 与 C 组比较, 3) $P<0.05$

表 3 各组大鼠血脂、肝脂数、肝脂质含量及 ALT 的变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/只	c(TC)/(mmol·L <sup>-1</sup> )	c(HDL-C)/(mmol·L <sup>-1</sup> )	c(LDL-C)/(mmol·L <sup>-1</sup> )	c(FFA)/(mmol·L <sup>-1</sup> )
C	9	1.65±0.45	0.84±0.11	0.59±0.15	390.53±60.23
ON	9	4.38±1.08 <sup>2)</sup>	0.54±0.18	1.08±0.34 <sup>2)</sup>	894.58±70.65 <sup>2)</sup>
ONE	9	2.73±0.90 <sup>4)</sup>	0.81±0.10	0.74±0.28	534.43±46.94 <sup>1)3)</sup>
OR	9	2.69±0.68 <sup>4)</sup>	0.72±0.15	0.96±0.12 <sup>2)</sup>	764.58±78.21 <sup>2)</sup>
ORE	9	2.13±0.81 <sup>4)</sup>	0.72±0.08	0.80±0.14 <sup>3)</sup>	620.63±46.78 <sup>1)</sup>

组别	n/只	肝指数/10 <sup>-3</sup>	w(肝 TG)/(mg·g <sup>-1</sup> )	w(肝 TC)/(mg·g <sup>-1</sup> )	ALT 酶活力/(U·L <sup>-1</sup> )
C	9	27.30±2.60	16.50±3.70	8.30±3.20	46.52±10.38
ON	9	48.20±6.70 <sup>2)</sup>	53.60±7.80 <sup>2)</sup>	11.20±3.40	78.36±18.73 <sup>1)</sup>
ONE	9	39.80±5.20 <sup>1)3)</sup>	28.70±5.20 <sup>4)</sup>	8.80±2.70	54.28±11.31 <sup>3)</sup>
OR	9	37.60±5.80 <sup>3)</sup>	33.40±3.80 <sup>1)3)</sup>	8.60±3.50	74.21±10.82 <sup>1)</sup>
ORE	9	32.50±6.50 <sup>4)</sup>	25.90±7.20 <sup>4)</sup>	8.70±2.90	60.62±14.72 <sup>3)</sup>

与 C 组比, 1) $P<0.05$ , 2) $P<0.01$ ; 与 ON 组比, 3) $P<0.05$ , 4) $P<0.01$

## 2.4 肝组织病理学改变

肉眼观察, 正常对照组大鼠肝脏多呈暗红色, 边缘锐利, 光镜下如图 1a, 肝小叶结构清晰, 肝条索排列整齐; ON 组和 OR 组肉眼观察体积增大, 边缘圆钝, 颜色发黄, 切面有油腻感, 光镜下分别见图 1b 和图 1d: ON 组, 多见肝细胞肿胀、气球样变, 胞质内脂滴沉积, 肝条索不清晰; OR 组, 多见肝细胞肿胀,

明显。

## 2.3 血脂、ALT 及肝内脂质含量

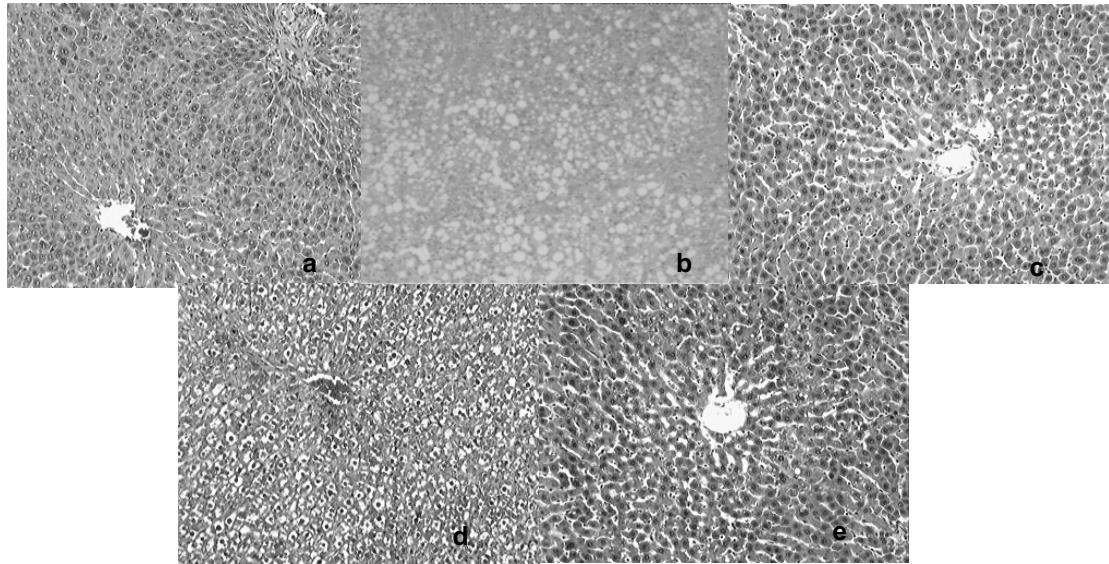
实验周期结束后, ON 组血清 TC 显著高于其他各组( $P<0.01$ ); ON 组 LDL-C、FFA 及肝指数、肝组织 TG 含量均显著高于 C 组(均  $P<0.01$ ), 丙氨酸氨基转移酶(ALT)高于 C 组( $P<0.05$ ); OR 组 LDL-C、FFA 显著高于 C 组( $P<0.01$ ), 肝 TG、ALT 水平高于 C 组( $P<0.05$ ); ONE 组 FFA、肝指数、ATL 显著低于 ON 组( $P<0.05$ ), 肝 TG 非常显著低于 ON 组( $P<0.01$ ); ORE 组 FFA 显著低于 C 组( $P<0.05$ ); ORE 组肝指数, 肝 TG 与 ON 组相比, 非常显著性降低( $P<0.01$ ), LDL-C、ALT 水平显著降低( $P<0.05$ ), 与 C 组相比 FFA 升高呈显著差异( $P<0.05$ ); OR 组肝指数、肝 TG 与 ON 组相比有所下降, 呈显著差异( $P<0.05$ )(表 3)。

肝小叶结构不清晰, 多见中等量肝细胞脂肪变性和炎性细胞浸润。ONE 组肝组织颜色肉眼观察接近于正常对照组, 光镜下见图 1c 肝小叶结构尚清晰, 少量肝细胞脂肪变性, 无明显炎性细胞浸润; ORE 组光镜下见图 1e, 肝小叶结构较清晰, 条索可见, 视野下可见少量脂肪空泡(见图 1)。

## 2.5 大鼠血糖、FINS、HOMA-1R、血清 TG 和 LP 的比较

ON组血糖、FINS、HOMA-IR、血清TG和LP水平显著高于C组( $P<0.01$ ); FINS和血清TG显著高于OR组( $P<0.01$ ); LP水平高于OR组( $P<0.05$ )。ONE组TG、LP水平显著低于ON组( $P<0.01$ ); FINS和

HOMA-IR低于ON组( $P<0.05$ )。OR组FINS、TG和LP水平高于C组( $P<0.05$ ); HOMA-IR显著高于C组( $P<0.01$ )。ORE组TG水平高于C组( $P<0.05$ ); HOMA-IR低于OR组( $P<0.05$ )(表4)。



A: C组; b: ON组; c: ONE组; d: OR组; e: ORE组( $\times 200$ )

图1 各组大鼠肝组织病理学变化

表4 各组大鼠血糖、FINS、HOMA-IR、血清TG和LP含量( $\bar{x} \pm s$ )的比较

组别	n/只	c(FBG)/(mmol·L <sup>-1</sup> )	FINS酶活力/(mU·L <sup>-1</sup> )	HOMA-IR	c(TG)/(mmol·L <sup>-1</sup> )	$\rho$ (Leptin)/(ng·mL <sup>-1</sup> )
C	9	5.93±0.48	26.83±7.8	6.9±1.6	0.73±0.20	1.36±0.31
ON	9	9.87±0.95 <sup>2)</sup>	51.58±12.73 <sup>2)6)</sup>	11.2±3.8 <sup>2)</sup>	1.64±0.19 <sup>2)6)</sup>	3.56±0.66 <sup>2)5)</sup>
ONE	9	6.05±0.80	31.67±10.98 <sup>3)</sup>	8.3±2.5 <sup>3)</sup>	0.86±0.23 <sup>4)</sup>	1.76±0.43 <sup>4)</sup>
OR	9	7.69±0.85	42.64±14.3 <sup>1)</sup>	12.5±3.3 <sup>2)</sup>	1.15±0.26 <sup>1)</sup>	2.23±0.39 <sup>1)</sup>
ORE	9	6.70±0.49	34.75±12.9	9.1±2.1 <sup>5)</sup>	1.02±0.13 <sup>1)</sup>	1.58±0.24

与C组比较, 1) $P<0.05$ , 2) $P<0.01$ ; 与ON组比较, 3) $P<0.05$ , 4) $P<0.01$ ; 与OR组比较, 5) $P<0.05$ , 6) $P<0.01$

## 2.6 血清TG、LP、FBG、FINS和HOMA-IR之间的相关性

血清TG与LP呈正相关( $r=0.685$ ,  $P<0.01$ ); 瘦素与血糖呈正相关( $r=0.632$ ,  $P<0.01$ ); HOMA-IR与FBG、FINS、LP呈正相关( $r=0.712$ ,  $r=0.815$ ,  $r=0.584$ ,  $P<0.01$ )。

## 3 讨论

### 3.1 饮食诱导肥胖与肥胖抵抗型NAFLD大鼠

NAFLD的发病机制至今尚未完全明确, 较多学者普遍接受的是Day在1998年提出的“二次打击”学说<sup>[1]</sup>。第1次打击主要是脂质代谢紊乱使外周脂肪分解速率增强和血清游离脂肪酸增加, 进而使肝脏合成分解的动态平衡被破坏, FFA不断的被运送到肝脏, 而肝脏的氧化利用能力降低及分泌VLDL下降加重TG血症, 使脂肪在肝内蓄积, 进而参与脂肪肝的形成;

第2次打击是升高的FFA可以在胰岛素受体水平或受体后水平引起胰岛素抵抗, 进一步加剧肝细胞内的脂肪异位沉积, 伴随不断增强的氧化应激, 最终导致NAFLD。

王重建等<sup>[2]</sup>的研究显示, 饮食诱导肥胖易感性差异在人群调查与动物实验中普遍存在。在NAFLD的致病因素中, 超重和肥胖已经得到普遍认可, 但是在实验过程中发现并不是所有的NAFLD对象都存在肥胖或超重, 同时也存在体质量略增或变化不大的现象。在高脂高胆固醇饮食诱导的NAFLD模型实验中, 存在肥胖和肥胖抵抗两种趋势。在研究中发现, 尽管肥胖抵抗组与肥胖组在体质量上存在显著差异, 与正常对照组相比无明显差别; ON组与OR组大鼠FFA、LDL-C、肝TG、FINS、血清TG和LP水平较正常对照组均有升高, 但升高幅度不同, 有统计学意义; 各

组 HDL 水平无明显变化。提示肥胖抵抗 NAFLD 模型组存在与肥胖 NAFLD 组同样的能量代谢紊乱。

### 3.2 游泳运动对肥胖及肥胖抵抗型 NAFLD 大鼠的影响及可能的作用机制

目前,临床上对于 NAFLD 的治疗多采用药物,但是缺乏行之有效的药物,且基于医学上防治重于治疗的思想,在日常生活中改变生活方式和饮食习惯,积极参加体育活动进行有氧运动也成了防治 NAFLD 的重要手段。

胰岛素抵抗表现为胰岛素的敏感性降低,胰岛素抵抗指数是反映胰岛素抵抗的较好的指标。Capeau<sup>[3]</sup>认为胰岛素抵抗引发的胰岛素高脂血症在脂肪肝的发病过程中起着至关重要的作用;王莹等<sup>[4]</sup>在研究中发现,肥胖型 NAFLD 大鼠血糖显著高于正常对照组,肥胖抵抗型大鼠血糖有增高趋势,且两组大鼠均存在胰岛素抵抗现象,认为与 NAFLD 的发病关系密切。本实验中发现 ON 组大鼠 FBG、FINS 和 HOMA-IR 水平显著高于正常对照组,OR 组 FBG 变化不明显,但 FINS 和 HOMA-IR 水平却高于正常对照组,有统计学意义。McLaughlin 等<sup>[5]</sup>认为可以将  $c(TG) \geq 1.5 \text{ mmol/L}$  及 TC 之比  $HDL-C \geq 3$  作为胰岛素抵抗的指标。根据 McLaughlin 的判定标准,在本实验中 ON 组出现胰岛素抵抗,但 OR 组并不符合上述判定胰岛素抵抗的标准。提示,在肥胖致 NAFLD 过程中,胰岛素抵抗在 NAFLD 进程中起重要作用;在肥胖抵抗模型中,并不存在胰岛素抵抗,提示,在肥胖抵抗致 NAFLD 过程中,其导致 NAFLD 的机制与肥胖致 NAFLD 并不相同。

近年来,国内外研究发现非酒精性脂肪肝与血清瘦素水平有密切关系,血清瘦素是脂肪肝发生的独立危险因素;也有研究表明,血清瘦素升高与肝硬化关系密切,如 Tobe 等<sup>[6]</sup>研究发现脂肪肝患者血浆瘦素水平明显高于对照组,多元回归分析表明瘦素是脂肪肝发生的独立危险因素。杨建锋等<sup>[7]</sup>在一项临床实验研究中发现非酒精性脂肪肝 NAFLD 患者的血清瘦素水平显著高于正常对照组,并且其增高水平随着脂肪肝的严重程度增加而逐渐升高。

现有的研究表明,大部分的 NAFLD 患者并非由于血清瘦素缺乏所致。相反的是体内瘦素的水平相对正常人群来说较高,提示可能存在一定程度的瘦素抵抗。在众多实验研究中,肥胖个体大多伴有瘦素抵抗已经得到广泛共识,Pal R 等<sup>[8]</sup>向膳食诱导的肥胖大鼠进行中枢注射瘦素,并不能减轻肥胖,可能存在瘦素受体及受体后障碍。在本实验中,OR 组大鼠出现了明显的 LP 水平非常显著高于对照组,ON 组大鼠 LP 水平也高于对照组,但程度不同。说明两组模型均出

现了不同程度的瘦素抵抗。瘦素抵抗的机制目前尚不十分明确,有研究认为是瘦素通过血脑屏障的过程发生了障碍,Levin 等<sup>[9]</sup>在实验中发现,高脂诱导前,瘦素通过肥胖与肥胖抵抗大鼠血脑屏障的量并无差别;但在高脂诱导后,瘦素通过肥胖大鼠血脑屏障的量低于肥胖抵抗组大鼠。并在研究中发现,肥胖倾向大鼠在诱导前,其下丘脑瘦素受体 mRNA 的表达及瘦素的中枢信号转导能力就比肥胖抵抗大鼠低。提示,瘦素抵抗在一定程度上受先天遗传的作用。但是瘦素抵抗并不仅是先天遗传所决定的,高脂高胆固醇饮食也可以导致瘦素抵抗,在本实验中 OR 组大鼠也出现了不同程度的瘦素抵抗。

一般情况下,高脂高胆固醇饮食会引起实验对象内源性瘦素水平升高,从而增强机体的脂质代谢能力,可是由于肥胖大鼠本身存在的瘦素抵抗倾向或在肥胖大鼠中存在瘦素的中枢运转的血脑屏障障碍,使瘦素信号转导通路缺陷,不能发挥应有的调节作用,出现瘦素抵抗,进而破坏脂肪-胰岛素轴的反馈调节系统,加重胰岛素抵抗。肥胖个体瘦素受体敏感性降低,从而引起脂肪-胰岛素负反馈调节机制受到破坏,从而引起高胰岛素血症,胰岛素抵抗,进一步促进肝脂肪合成,引起非酒精性脂肪肝。

NAFLD 的发病机制十分复杂,本实验发现 ON 组大鼠出现了胰岛素抵抗,而 OR 组大鼠并没有出现胰岛素抵抗;ON 组和 OR 组大鼠均出现了不同程度的瘦素抵抗,提示两种模型致 NAFLD 的发病机制并不完全相同,OR 组大鼠可能先是由瘦素抵抗的独立因素导致 NAFLD,但在延长 OR 组高脂高胆固醇饮食周期时,我们发现个别大鼠也出现了胰岛素抵抗。杨建锋等<sup>[7]</sup>通过对 homa-zr(采用稳态模式评估法的胰岛素抵抗指数)的多元逐步回归分析认为,瘦素是影响胰岛素抵抗的最主要因素之一,推测提示肥胖个体是由于瘦素抵抗使血清瘦素浓度明显升高,从而产生或加重胰岛素抵抗,导致非酒精性脂肪肝的发生。一般情况下,瘦素可以抑制胰岛素的分泌,包括胰岛素原 mRNA 的表达和胰岛素的释放,当瘦素水平升高,但受体及受体后水平障碍即出现瘦素抵抗时,瘦素对胰岛素分泌的抑制作用减弱,导致高胰岛素血症,继而降低胰岛素受体数量,从而引起胰岛素抵抗,这可能在 OR 组延长高脂高胆固醇饮食引起胰岛素抵抗的原因。

游泳运动改善肥胖型 NAFLD 的原因可能有以下几个方面:(1)游泳运动使机体的能耗增加,提高了 FFA 的氧化供能,从而使得肝脏的脂质沉积减少,恢复肝脏的动态平衡调节;(2)长期有规律的游泳运动可以增加瘦素受体的敏感性,增加瘦素与瘦素受体的结合率,

修复瘦素的信号转导通路,恢复脂肪-胰岛素的负反馈调节机制,进而改善胰岛素抵抗,促进 NAFLD 的转归。(3)长期游泳运动可以大量利用肝糖元,减少肝脏内 FFA 的再合成,有利于 NAFLD 的良性转归。

### 参考文献:

- [1] Nonalcoholic stentohepatitis(NASH): Where are we now and where are we going[J]. Gut, 2002, 50: 585-588.
- [2] 王重建, 杨年红, 许明佳, 等. 高脂饮食诱导大鼠肥胖易感性差异的研究[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2005, 34(1): 65-68.
- [3] Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans[J]. Diabetes Metab, 2008, 34(6 Pt 2): 649-657.
- [4] 王莹, 蔡东联, 王鸿, 等. 饮食诱导肥胖与肥胖抵抗型非酒精性脂肪肝大鼠的对比研究[J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2010, 31(9): 959-963.
- [5] Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or piphomenon[J]. Diabetologia, 2008, 51(11): 1947-1953.
- [6] Tobe K, Ogura T, Taukamoto C. Relationship between serum leptin and fatty liver in Japanese male adolescent university students [J]. AMJ Gastroenterol, 1999, 94: 3328-3335.
- [7] 杨建锋, 陈芝芸, 项柏康, 等. 非酒精性脂肪肝患者血清瘦素的变化[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(12): 752-753.
- [8] Pal R, Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus during chronic central leptin infusion[J]. Endocrinology, 2003, 244(9): 789-798.
- [9] Levin B E, Dunn-Meynell A A, Banks W A. Obesity prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004, 286: 143-150.
- [10] 向建军, 王文祥, 许榕仙. 幼年雌性 SD 大鼠营养性肥胖模型的建立[J]. 实用预防医学志, 2006, 13(1): 34-36.
- [11] 刘荣, 孙长颢, 付荣霞, 等. 饮食诱导肥胖有抵抗性的大鼠解耦联蛋白-2 基因的表达[J]. 中华预防医学杂志, 2003, 37(6): 446-449.
- [12] Brabant G, Müller G, Horn R, et al. Hepatic leptin signaling in obesity[J]. FASEB J, 2005, 19: 1048-1050.
- [13] Das K, Das K, Mukherjee P S, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease[J]. Hepatology, 2010, 51: 1593-1602.
- [14] Bhala N, Angulo P, Van der, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study[ ]. Hepatology, 2011, 54(4): 1208-1216.

