

# 不同运动方式对大鼠非酒精性脂肪性肝病的疗效与机制研究

徐文杰<sup>1</sup>, 谢旭东<sup>1</sup>, 何瑞波<sup>2</sup>, 马刚<sup>2</sup>, 付常喜<sup>3</sup>, 彭朋<sup>2</sup>

1. 常州工程职业技术学院体育与健康管理学院, 江苏 常州 213164

2. 中国人民武装警察部队后勤学院卫生勤务系, 天津 300309

3. 徐州工程学院体育学院, 江苏 徐州 221008

## 摘要:

**[背景]** 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是代谢综合征的肝脏表现, 可引起肝硬化甚至肝癌。规律运动是防治 NAFLD 的重要非药物干预策略, 然而最佳康复训练处方尚未确定。

**[目的]** 对比中等强度持续运动 (MICT) 和高强度间歇运动 (HIIT) 对大鼠 NAFLD 的治疗效果并探讨其可能机制。

**[方法]** 4 周龄雄性 OLETF 大鼠 36 只, 饲养至 20 周龄时按照随机数字表分为模型安静组、模型 MICT 组和模型 HIIT 组 (每组  $n=12$ ), 同期选取同品系年龄、性别相匹配的 LETO 大鼠 12 只作为正常对照组。正常对照组和模型安静组在鼠笼内安静饲养, 模型 MICT 组 (60% 最高跑速,  $60 \text{ min} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $5 \text{ d} \cdot \text{周}^{-1}$ ) 和模型 HIIT 组 (以 80% 最高跑速强度运动 1 min 后紧接着以 40% 最高跑速强度运动 1 min, 依次交替重复 10 个循环,  $5 \text{ d} \cdot \text{周}^{-1}$ ) 分别进行 8 周不同方式跑台训练。末次干预 48 h 后进行肝脏组织病理学观察并测定肝脏甘油三酯和肝糖原含量、线粒体含量和功能以及代谢调控相关标志物 (糖原合成、脂肪酸转运、脂肪从头合成、甘油三酯转运和分泌、巨噬细胞极化) 的蛋白表达量。

**[结果]** 与模型安静组比较, 模型 MICT 组和模型 HIIT 组血浆丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 以及肝脏甘油三酯含量下降 ( $P < 0.05$ ), 柠檬酸合成酶 (CS) 活性和脂肪酸氧化 (FAO) 升高 ( $P < 0.05$ ), Elovl 脂肪酸延长酶 6 (Elovl6)、CD11c、白细胞介素- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 表达量下降 ( $P < 0.05$ ), 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 和 CD206 蛋白表达量升高 ( $P < 0.05$ ), 肝脏糖原含量和糖原合酶 (GS) 蛋白表达量则无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 模型 MICT 组脂肪酸转位酶 (FAT/CD36) 蛋白表达量下降 ( $P < 0.05$ ); 模型 HIIT 组载脂蛋白 B100 (ApoB100) 表达量上调 ( $P < 0.05$ )。

**[结论]** 长期 MICT ( $60 \text{ min} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $5 \text{ d} \cdot \text{周}^{-1}$ ) 和 HIIT ( $20 \text{ min} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $5 \text{ d} \cdot \text{周}^{-1}$ ) 干预对 OLETF 大鼠 NAFLD 具有相似的治疗效果, 其机制与改善肝脏线粒体含量和功能、脂质代谢以及巨噬细胞极化状态有关。由于 HIIT 具有显著时效性, 因此有望成为 MICT 的替代模式, 对于 NAFLD 患者优化运动康复处方具有重要意义。

**关键词:** 高强度间歇运动; 中等强度持续运动; 非酒精性脂肪性肝病; 代谢; 线粒体; 巨噬细胞极化

**Therapeutic effects and mechanisms of two exercise modes on rats with nonalcoholic fatty liver disease** XU Wenjie<sup>1</sup>, XIE Xudong<sup>1</sup>, HE Ruibo<sup>2</sup>, MA Gang<sup>2</sup>, FU Changxi<sup>3</sup>, PENG peng<sup>2</sup> (1. College of Sports and Health Management, Changzhou Vocational Institute of Engineering, Changzhou, Jiangsu 213164, China; 2. Department of Health Service, Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300309, China; 3. College of Physical Education, Xuzhou University of Technology, Xuzhou, Jiangsu 221008, China)

## Abstract:

**[Background]** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the hepatic manifestation of metabolic syndrome, which may lead to cirrhosis or even hepatoma. Regular exercise is an important non-drug intervention strategy for the prevention and treatment of NAFLD, but the optimal prescription for rehabilitation training has not yet been determined.

**[Objective]** To compare the therapeutic effects of moderate-intensity continuous training (MICT)



DOI 10.11836/JEOM23143

## 基金项目

天津市自然科学基金项目 (17JCYBJC27400); 武警后勤学院基础研究项目 (WHJ202302)

## 作者简介

徐文杰 (1985—), 男, 硕士, 副教授;  
E-mail: xuwenjie202303@126.com

## 通信作者

彭朋, E-mail: doctorpeng2006@126.com

## 作者中包含编委会成员 无

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2023-05-05

录用日期 2023-09-27

文章编号 2095-9982(2023)12-1395-08

中图分类号 R11

文献标志码 A

## 引用

徐文杰, 谢旭东, 何瑞波, 等. 不同运动方式对大鼠非酒精性脂肪性肝病的疗效与机制研究 [J]. 环境与职业医学, 2023, 40(12): 1395-1402.

## 本文链接

[www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM23143](http://www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM23143)

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

PENG Peng, E-mail: doctorpeng2006@126.com

## Editorial Board Members' authorship No

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2023-05-05

Accepted 2023-09-27

## To cite

XU Wenjie, XIE Xudong, HE Ruibo, et al. Therapeutic effects and mechanisms of two exercise modes on rats with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2023, 40(12): 1395-1402.

## Link to this article

[www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM23143](http://www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM23143)

and high-intensity interval training (HIIT) on rats with NAFLD and explore the possible mechanisms.

**[Methods]** Thirty-six 4-week-old male OLETF rats were raised to 20 weeks old and divided into three groups: a sedentary group, a MICT group, and a HIIT group ( $n=12$  in each group) by random number table, at the same time, same strain 12 age- and sex-matched LETO rats were selected as normal control group. The rats in the normal control and the sedentary group were fed quietly in cages, while the rats in the MICT group (60% of maximal running speed, 60 min·d<sup>-1</sup>, 5 d·week<sup>-1</sup>) and the HIIT group (80% of maximal running speed for 1 min followed by 40% of maximal running speed for 1 min, alternately repeating 10 cycles, 5 d·week<sup>-1</sup>) followed the designed exercise protocols for eight weeks by treadmill running. Forty-eight hours after the last training session, hepatic histopathology was observed and hepatic triglyceride and glycogen content, mitochondrial content and function, and protein expressions of markers related to metabolic regulation (glycogen synthesis, fatty acid transport, *de novo* lipogenesis, triglyceride transport and secretion, and macrophage polarization) were measured.

**[Results]** Compared with the sedentary group, the levels of plasma alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) and hepatic triglyceride decreased ( $P<0.05$ ), the activities of citrate synthase (CS) and fatty acid oxidation (FAO) increased ( $P<0.05$ ), the protein expression levels of Elovl fatty acid elongase 6 (Elovl6), CD11c, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) decreased ( $P<0.05$ ), the protein expression levels of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) and CD206 increased ( $P<0.05$ ), while the differences of liver glycogen and glycogen synthase (GS) protein expression levels showed no statistical significance ( $P>0.05$ ) in the MICT group and the HIIT group; the protein expression of fatty acid translocase (FAT/CD36) decreased in the MICT group ( $P<0.05$ ); the protein expression of apolipoprotein B100 (ApoB100) were up-regulated ( $P<0.05$ ) in the HIIT group ( $P<0.05$ ).

**[Conclusion]** Long-term MICT (60 min·d<sup>-1</sup>, 5 d·week<sup>-1</sup>) and HIIT (20 min·d<sup>-1</sup>, 5 d·week<sup>-1</sup>) interventions have similar therapeutic effects on NAFLD in OLETF rats, and the mechanisms are related to the improvement of hepatic mitochondrial content and function, lipid metabolism, and macrophage polarization state. Because of its remarkable time efficiency, HIIT is expected to become an alternative mode of MICT, which is of great significance for optimizing exercise rehabilitation prescriptions for patients with NAFLD.

**Keywords:** high-intensity interval training; moderate-intensity continuous training; nonalcoholic fatty liver disease; metabolism; mitochondria; macrophage polarization

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一组进行性肝脏病变,同时也是代谢综合征的肝脏表现<sup>[1]</sup>。截至2020年,NAFLD全球患病率高达25.24%,在肥胖和糖尿病人群中更是达到了70%~80%<sup>[2]</sup>。NAFLD是引发肝细胞癌最重要的诱因,严重影响患者生存质量<sup>[2]</sup>。

改变生活方式如增加体力活动是NAFLD患者主要的康复治疗手段<sup>[3]</sup>。目前,美国运动医学学会<sup>[3]</sup>推荐成年人每周进行150 min的中等强度持续运动(moderate-intensity continuous training, MICT)(即有氧运动)以达到健康促进的目的。证据显示<sup>[4]</sup>,有氧运动能够改善成年NAFLD患者临床症状。然而,由于MICT形式单调、持续时间长、枯燥乏味,在实施运动处方过程中患者往往难以长期坚持,其中“缺乏时间”是影响体力活动参与率与坚持性的最大障碍<sup>[5]</sup>。针对心血管疾病患者的临床研究证实<sup>[6]</sup>,体力活动的健康效应与运动强度呈现剂量-反应关系,其中高强度体力活动的心脏保护作用为中等强度的2倍。近年来的研究证据显示,高强度间歇运动(high-intensity interval training, HIIT)由于所需时间较短、总运动量较低,因此具有显著时效性特点,已逐渐成为竞技运动员一种新颖流行的训练模式<sup>[7-8]</sup>。研究表明,HIIT具有诸多健康益处,其对于多种慢性病的康复疗效与传统MICT相

似甚至更佳<sup>[9-10]</sup>。最近的一项采用高脂饮食诱导大鼠NAFLD的研究发现,HIIT对NAFLD的疗效优于MICT,两种运动方式的持续时间均为50 min<sup>[11]</sup>。临床研究证实,消耗相同热量(1674 kJ)的HIIT和MICT对NAFLD的改善作用是等效的,每周训练时间并无统计学意义[(231.3 $\pm$ 11.0) min vs. (222.4 $\pm$ 18.2) min,  $P>0.05$ ]<sup>[12]</sup>。上述两项研究并未突显HIIT的时效性特点,因此HIIT在NAFLD疾病管理中的最优方案尚未确定。本研究以更接近人类NAFLD自然病程的OLETF自发性2型糖尿病大鼠为动物模型<sup>[13]</sup>,同时制定更为省时的HIIT方案,旨在对比不同运动方式对NAFLD的治疗效果并探讨其可能机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 实验材料

选取4周龄雄性OLETF大鼠36只以及年龄、性别相匹配的同品系LETO(long-evans tokushima otsuka)大鼠12只,体质量160~180 g,从日本大冢制药株式会社德岛研究所引进。在无特定病原体级条件下分笼饲养,饲养环境:通风良好,温度24~26℃,湿度50%~60%,明暗周期比12 h:12 h,大鼠自由摄食和饮水。饲养至20周龄时将OLETF大鼠按照随机数字表分为模型安静组、模型MICT组和模型HIIT组(每组 $n=12$ ),

将 LETO 大鼠作为正常对照组 ( $n=12$ )。实验过程中, 由于意外死亡、拒跑等原因, 于数据统计时共剔除 8 只动物, 最终样本量为  $n=40$ , 其中正常对照组  $n=12$ 、模型安静组  $n=10$ 、模型 MICT 组  $n=9$ 、模型 HIIT 组  $n=9$ 。实验方案经常州工程职业技术学院动物实验伦理委员会批准, 批准号为 CVIE 2022-018。实验过程遵循了单位和个人有关实验动物管理和使用的规定。

## 1.2 训练方案与取材

参照课题组前期研究制定训练方案<sup>[14-17]</sup>。首先利用递增负荷运动力竭实验测定大鼠最高跑速: 起始负荷为  $5 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ , 每 2 min 增加  $1.5 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ , 坡度为  $0^\circ$ , 直至力竭, 记录最后一组负荷对应的跑速即为最高跑速。随后模型 MICT 组和模型 HIIT 组分别进行  $5 \text{ d}\cdot\text{周}^{-1}$ 、共 8 周的不同方式跑台训练。模型 MICT 组方案为: 运动强度(跑速)为 60%最高跑速, 运动时间为  $60 \text{ min}\cdot\text{d}^{-1}$ ; 模型 HIIT 组方案为: 以 80%最高跑速强度运动 1 min 后紧接着以 40%最高跑速强度运动 1 min, 依次交替重复 10 个循环。分别于第 4 和 6 周重新测定最高跑速并及时调整运动强度。正常对照组和模型安静组在鼠笼内安静饲养。

整个研究过程中每周测量体重和食物摄入量。末次训练后 48 h, 测定体脂百分比, 随后腹主动脉取血致死。将全血以  $3000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 20 min(离心半径为 8.5 cm), 后分离血浆,  $-20^\circ\text{C}$  低温冰箱冻存待测血浆生化标志物含量。剥离肝脏并称重, 将其分为两部分, 一部分固定于 10%福尔马林中进行组织病理学观察, 另一部分转移至  $-80^\circ\text{C}$  冰箱待测肝脏物质代谢标志物以及相关蛋白表达量。

## 1.3 指标测试

**1.3.1 体脂百分比测定** 采用双能 X 线吸收法测定大鼠全身体脂百分比。腹腔注射氯胺酮和赛拉嗪( $9:1$ ,  $2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ )麻醉动物, 以俯卧位置于双能 X 线吸收仪(Lunar Prodigy Advance, 美国 GE 公司)扫描床上, 依次标定开始点、结束点、基点, 扫描结束后保存、分析数据, 记录大鼠全身脂肪含量, 连续测量三次, 取均值。体脂百分比 = 全身脂肪含量 ÷ 体质量 × 100%。

**1.3.2 血浆生化标志物含量检测** 空腹血糖、甘油三酯、游离脂肪酸、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)用全自动生化分析仪(Cobas 8000 型, 德国罗氏公司)以比色法测定; 糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、空腹胰岛素、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor

necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )采用全自动酶标仪(BIO-RAD 680 型, 美国伯乐公司)以酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定。计算胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, ISI),  $\text{ISI} = \text{空腹血糖水平} \times \text{空腹胰岛素水平} \div 22.5$ 。试剂盒均购自中国生物技术股份有限公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.3.3 肝脏组织病理学观察** 肝脏用 10%福尔马林固定, 石蜡包埋, 制作  $5 \mu\text{m}$  厚度组织切片。分别进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)和 Masson 染色, 光学显微镜(DM 4000B 型, 德国徕卡公司)下观察肝脏组织病理学变化和纤维化程度。

**1.3.4 肝脏甘油三酯和肝糖原含量测定** 取适量肝脏组织, 利用组织匀浆机低温匀浆后离心, 取上清, 利用自动分光光度计(Lambda 950 型, 美国 Perkinelmer 公司)以比色酶法测定肝脏甘油三酯和肝糖原含量, 试剂盒购自南京建成生物科技有限公司。

**1.3.5 肝脏线粒体含量测定** 利用肝脏线粒体柠檬酸合成酶(citrate synthase, CS)活性反映肝脏线粒体含量。取适量肝脏组织, 密度梯度离心法提取肝脏线粒体, Bradford 法测定蛋白浓度, 采用紫外分光光度计(UV-2450 型, 日本岛津公司)以比色法测定线粒体 CS 活性。记录吸光度变化, 重复 3 次, 以每分钟吸光度变化 0.01 为 1 个酶单位。

**1.3.6 脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)测定** 参照 Rector 等<sup>[18]</sup>的研究利用同位素法测定肝脏 FAO。取适量肝脏组织剪碎后置于代谢瓶中, 加入放射同位素标记的  $[1-^{14}\text{C}]$ -棕榈酸(美国 Sigma 公司), 注入硫酸释放二氧化碳(carbon dioxide,  $\text{CO}_2$ )。采用液体闪烁仪(LS-6500 型, 美国 Beckman 公司)测定放射性, 以  $[1-^{14}\text{C}]$ -棕榈酸转化的  $^{14}\text{CO}_2$  反映 FAO。

**1.3.7 蛋白表达量检测** 利用 Western blot 法检测肝脏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- $1\alpha$ ) (sc-518025)、糖原合酶(glycogen synthase, GS) (ab40810)、磷酸化糖原合酶(phosphorylated glycogen synthase, pGS) (ab81230)、脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, FAT/CD36) (sc-7309)、Elovl 脂肪酸延长酶 6(Elovl fatty acid elongase 6, Elovl6) (ab69857)、微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTTP) (ab63467)、载脂蛋白 B100(apolipoprotein B100, ApoB100) (sc-13538)、CD11c(ab52632)、白细胞介素  $1\beta$ (interleukin- $1\beta$ , IL- $1\beta$ ) (ab254360)、TNF- $\alpha$ (ab183218)、CD163(ab182422)和



CD206(ab64693)。

取适量肝脏组织匀浆后取上清,Bradford 法测定总蛋白浓度。根据目的蛋白分子量配置 6%~12%分离胶以及 5%浓缩胶,取 20 μg 蛋白样品在垂直电泳仪上经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)分离后,转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上。用 5%牛血清白蛋白封闭,兔抗鼠一抗 4 ℃ 孵育过夜,二抗(辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG, 1:5 000, 武汉博士德生物工程有限公司)室温孵育 1 h。充分洗涤后,使用增强化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)成像,X 线胶片压片曝光,利用凝胶成像系统(ChemiDoc XRS, 美国 Bio-Rad 公司)拍摄并扫描各条带光密度值。根据目的蛋白分子量选取 β-actin、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphatedehydrogenase,GAPDH)或Cyclophilin (1:2 000, 美国 Santa cruz 公司)为内参蛋白,以各组与正常对照组的倍数作为目的蛋白相对表达量。

1.4 统计学分析

所有数据以均数±标准差表示,用 SPSS 20.0 进行数据统计分析。各参数四组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 Bonferroni 检验。 $P < 0.05$  定为差异

具有统计学意义。

2 结果

2.1 训练负荷特征分析

训练负荷包括训练强度和训练时间两个方面(训练负荷=训练强度×训练时间)。本研究中,模型 HIIT 组(20 min·d<sup>-1</sup>)训练时间是模型 MICT 组(60 min·d<sup>-1</sup>)的 1/3,其中模型 HIIT 组高强度训练时间仅 10 min,训练负荷 [(80%最高跑速×1+40%最高跑速×1)×10] 是模型 MICT 组(60%最高跑速×60)的 1/3。

2.2 各组体质量、体脂百分比和食物摄入量比较

与正常对照组比较,模型安静组体质量、体脂百分比和食物摄入量均升高( $P < 0.05$ );与模型安静组比较,模型 MICT 组和模型 HIIT 组体质量、体脂百分比和食物摄入量均下降( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.3 各组血浆生化标志物比较

与正常对照组比较,模型安静组血浆甘油三酯、游离脂肪酸、IL-6、ALT、AST、空腹血糖、空腹胰岛素、ISI 和 HbA1c 含量升高( $P < 0.05$ );与模型安静组比较,模型 MICT 组和模型 HIIT 组血浆甘油三酯、游离脂肪酸、ALT、AST、空腹血糖、空腹胰岛素、ISI 和 HbA1c 含量下降( $P < 0.05$ ),模型 MICT 组 IL-6 浓度下降( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 各组体质量、体脂百分比和食物摄入量比较

Table 1 Comparison of body mass, percentage of body fat, and food intake in each group

| 指标(Variable)                                                    | 正常对照组<br>(Control group) (n=12) | 模型安静组<br>(Sedentary group) (n=10) | 模型MICT组<br>(MICT group)(n=9) | 模型HIIT组<br>(HIIT group)(n=9) |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 体质量(Body mass)/g                                                | 437.2±39.7                      | 685.5±55.9 <sup>a</sup>           | 547.0±43.8 <sup>b</sup>      | 575.9±51.3 <sup>b</sup>      |
| 体脂百分比(Percentage of body fat)/%                                 | 13.7±2.6                        | 35.8±4.3 <sup>a</sup>             | 22.8±3.6 <sup>b</sup>        | 25.1±4.0 <sup>b</sup>        |
| 食物摄入量/(g·周 <sup>-1</sup> )[Food intake/(g·week <sup>-1</sup> )] | 145.1±6.8                       | 251.6±9.0 <sup>a</sup>            | 203.6±8.8 <sup>b</sup>       | 195.4±9.2 <sup>b</sup>       |

[注] 与正常对照组比较, a:  $P < 0.05$ ; 与模型安静组比较, b:  $P < 0.05$ 。  
[Note] Compared with the control group, a:  $P < 0.05$ ; Compared with the sedentary group, b:  $P < 0.05$ .

表 2 各组血浆生化标志物比较

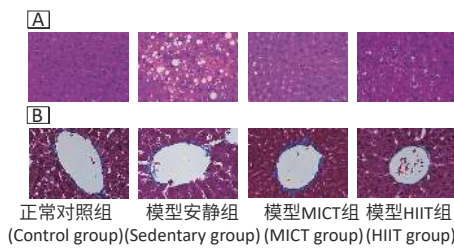
Table 2 Comparison of plasma biochemical markers in each group

| 指标(Variable)                                        | 正常对照组<br>(Control group) (n=12) | 模型安静组<br>(Sedentary group) (n=10) | 模型MICT组<br>(MICT group)(n=9) | 模型HIIT组<br>(HIIT group)(n=9) |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 血脂参数(Blood lipid parameters)                        |                                 |                                   |                              |                              |
| 甘油三酯(Triglycerides)/(mmol·L <sup>-1</sup> )         | 0.52±0.13                       | 3.70±1.05 <sup>a</sup>            | 1.18±0.34 <sup>b</sup>       | 1.33±0.41 <sup>b</sup>       |
| 游离脂肪酸(Free fatty acids)/(mmol·L <sup>-1</sup> )     | 0.30±0.05                       | 0.91±0.12 <sup>a</sup>            | 0.55±0.07 <sup>b</sup>       | 0.62±0.08 <sup>b</sup>       |
| 炎症标志物(Inflammatory markers)                         |                                 |                                   |                              |                              |
| TNF-α/(pg·mL <sup>-1</sup> )                        | 3.9±1.8                         | 5.8±2.7                           | 4.9±2.1                      | 4.3±1.7                      |
| IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )                         | 3.7±1.1                         | 127.6±40.7 <sup>a</sup>           | 51.5±9.7 <sup>b</sup>        | 107.1±45.9                   |
| 肝损伤标志物(Liver damage markers)                        |                                 |                                   |                              |                              |
| ALT/(U·L <sup>-1</sup> )                            | 38.5±5.3                        | 62.0±7.9 <sup>a</sup>             | 41.6±6.5 <sup>b</sup>        | 35.7±6.0 <sup>b</sup>        |
| AST/(U·L <sup>-1</sup> )                            | 152.6±52.1                      | 387.1±98.0 <sup>a</sup>           | 215.2±63.7 <sup>b</sup>      | 238.0±71.5 <sup>b</sup>      |
| 血糖控制参数(Glycemic control parameters)                 |                                 |                                   |                              |                              |
| 空腹血糖(Fasting blood glucose)/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | 6.5±1.3                         | 14.6±3.2 <sup>a</sup>             | 8.8±2.2 <sup>b</sup>         | 9.6±3.1 <sup>b</sup>         |
| 空腹胰岛素(Fasting insulin)/(mU·L <sup>-1</sup> )        | 15.9±3.9                        | 36.9±6.2 <sup>a</sup>             | 21.0±4.7 <sup>b</sup>        | 23.7±5.9 <sup>b</sup>        |
| ISI                                                 | 4.6±1.2                         | 22.8±6.0 <sup>a</sup>             | 8.3±2.6 <sup>b</sup>         | 9.9±3.7 <sup>b</sup>         |
| HbA1c/%                                             | 4.9±1.8                         | 8.8±3.1 <sup>a</sup>              | 5.1±1.9 <sup>b</sup>         | 5.3±2.0 <sup>b</sup>         |

[注] 与正常对照组比较, a:  $P < 0.05$ ; 与模型安静组比较, b:  $P < 0.05$ 。  
[Note] Compared with the control group, a:  $P < 0.05$ ; Compared with the sedentary group, b:  $P < 0.05$ .

## 2.4 各组肝脏组织病理学观察

HE 染色显示(图 1A), 正常对照组肝细胞形态结构正常, 模型安静组肝细胞肿胀、排列无序、脂肪变性, 胞浆中充满大量脂肪空泡, 部分肝细胞内可见气球样变, 模型 MICT 组和模型 HIIT 组肝细胞形态有所恢复, 肝细胞肿胀和脂肪变性明显减轻。Masson 染色显示(图 1B), 正常对照组肝细胞结构完整, 肝汇管区和中央静脉周围仅有少量胶原纤维沉积, 模型安静组汇管区和中央静脉周围蓝色胶原纤维沉积增多, 模型 MICT 组和模型 HIIT 组汇管区和中央静脉周围胶原沉积和纤维化程度有所减轻。



[注] A: HE 染色; B: Masson 染色。

[Note] A: HE stain; B: Masson stain.

图 1 肝脏组织病理学观察

Figure 1 Hepatic histopathological observation

## 2.5 各组肝脏线粒体含量和功能比较

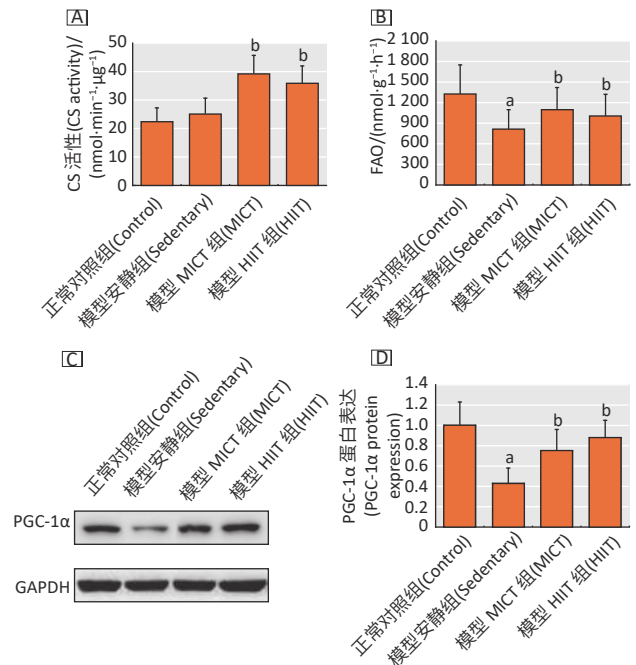
CS 活性反映线粒体含量, PGC-1 $\alpha$  能够促进线粒体生物合成, FAO 则是表征肝脏线粒体氧化功能的指标。与正常对照组比较, 模型安静组肝脏 FAO 和 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达量下降( $P < 0.05$ ); 与模型安静组比较, 模型 MICT 组和模型 HIIT 组肝脏 CS 活性、FAO 以及 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达量升高( $P < 0.05$ )。见图 2。

## 2.6 各组肝脏糖原代谢比较

GS 是肝脏糖原合成的关键酶。与正常对照组比较, 各模型组肝脏糖原含量、pGS 蛋白表达量和 pGS/GS 比值均下降( $P < 0.05$ ), 各模型组间比较则无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 3。

## 2.7 各组肝脏脂质代谢比较

FAT/CD36 是脂肪酸转运的关键酶, Elovl 6 是脂肪从头合成的关键酶, MTTP 是负责甘油三酯转运的重要蛋白, ApoB100 则负责甘油三酯分泌。与正常对照组比较, 模型安静组肝脏甘油三酯含量以及 FAT/CD36、Elovl6 蛋白表达量升高( $P < 0.05$ ), ApoB100 表达量下降( $P < 0.05$ ); 与模型安静组比较, 模型 MICT 组和模型 HIIT 组肝脏甘油三酯含量以及 Elovl6 蛋白表达量下降( $P < 0.05$ ), 模型 MICT 组 FAT/CD36 蛋白表达量下降( $P < 0.05$ ), 模型 HIIT 组 ApoB100 表达量升高( $P < 0.05$ )。MTTP 在各组间比较无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 4。

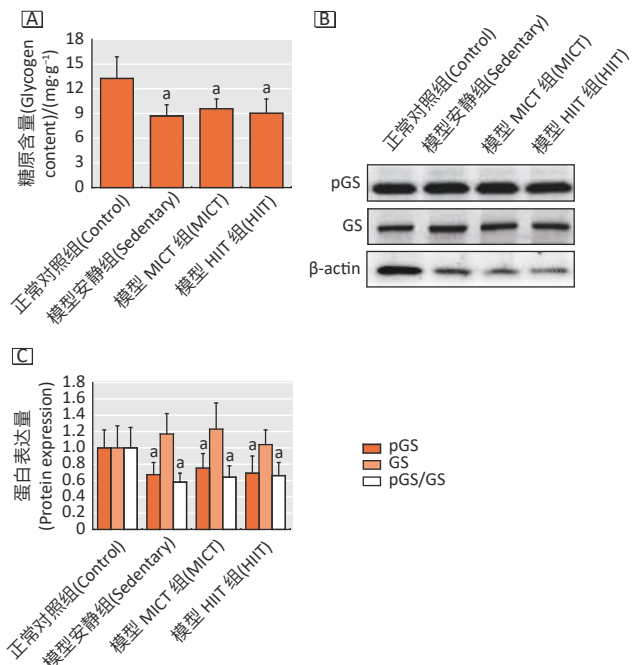


[注] A: 线粒体 CS 活性; B: FAO; C: PGC-1 $\alpha$  蛋白电泳图; D: PGC-1 $\alpha$  蛋白表达量; 与正常对照组比较, a:  $P < 0.05$ ; 与模型安静组比较, b:  $P < 0.05$ 。

[Note] A: Mitochondrial CS activity; B: FAO; C: PGC-1 $\alpha$  protein electrophoresis pattern; D: PGC-1 $\alpha$  protein expression; Compared with the control group, a:  $P < 0.05$ ; Compared with the sedentary group, b:  $P < 0.05$ .

图 2 各组肝脏线粒体含量和功能比较

Figure 2 Comparison of content and function of hepatic mitochondria in each group

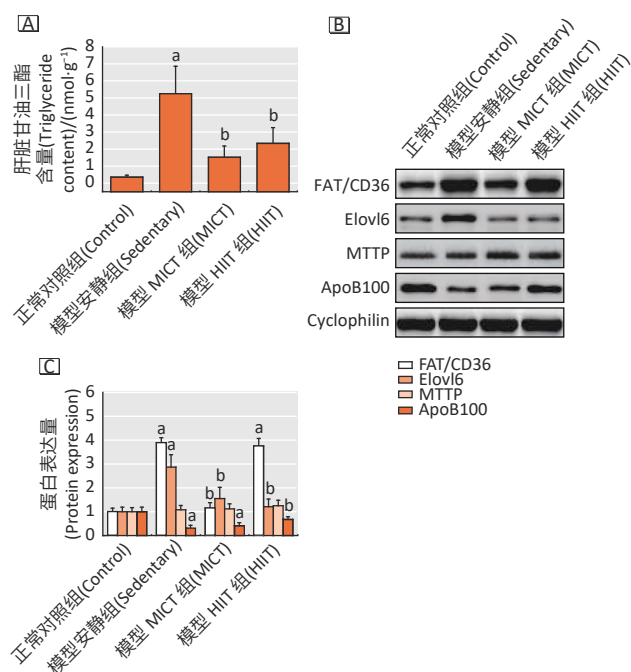


[注] A: 肝脏糖原含量; B: GS 蛋白电泳图; C: GS 蛋白表达量; 与正常对照组比较, a:  $P < 0.05$ ; 与模型安静组比较, b:  $P < 0.05$ 。

[Note] A: Liver glycogen content; B: GS protein electrophoresis pattern; C: GS protein expression; Compared with the control group, a:  $P < 0.05$ ; Compared with the sedentary group, b:  $P < 0.05$ .

图 3 各组肝脏糖原代谢比较

Figure 3 Comparison of hepatic glycogen metabolism in each group



[注] A: 肝脏甘油三酯含量; B: 脂质代谢蛋白电泳图; C: 脂质代谢蛋白表达量。与正常对照组比较, a:  $P<0.05$ ; 与模型安静组比较, b:  $P<0.05$ 。

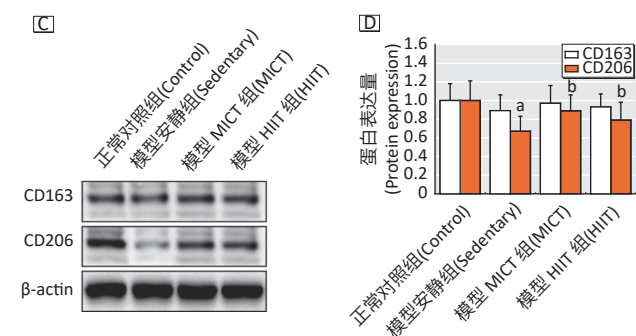
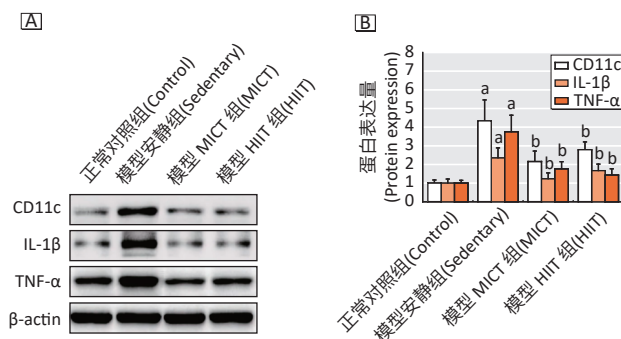
[Note] A: Liver triglyceride content; B, Lipid metabolism protein electrophoresis pattern; C: Lipid metabolism protein expression; Compared with the control group, a:  $P<0.05$ . Compared with the sedentary group, b:  $P<0.05$ .

图4 各组肝脏脂质代谢比较

Figure 4 Comparison of hepatic lipid metabolism in each group

## 2.8 各组肝脏巨噬细胞极化比较

CD11c、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  是肝脏巨噬细胞 M1 极化标志物, CD163 和 CD206 是 M2 极化标志物。与正常对照组比较, 模型安静组肝脏 CD11c、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白表达量升高 ( $P<0.05$ ), CD206 蛋白表达量下降 ( $P<0.05$ ); 与模型安静组比较, 模型 MICT 组和模型 HIIT 组肝脏 CD11c、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白表达量降低 ( $P<0.05$ ), CD206 蛋白表达量升高 ( $P<0.05$ )。见图 5。



[注] A: 巨噬细胞 M1 型极化标志物蛋白电泳图; B: 巨噬细胞 M1 型极化标志物蛋白表达量; C: 巨噬细胞 M2 型极化标志物蛋白电泳图; D: 巨噬细胞 M2 型极化标志物蛋白表达量。与正常对照组比较, a:  $P<0.05$ ; 与模型安静组比较, b:  $P<0.05$ 。

[Note] A: Protein electrophoresis pattern of M1 polarization markers in macrophages; B: Protein expression level of M1 polarization markers in macrophages; C: Protein electrophoresis pattern of M2 polarization markers in macrophages; D: Protein expression level of M2 polarization markers in macrophages. Compared with the control group, a:  $P<0.05$ ; Compared with the sedentary group, b:  $P<0.05$ .

图5 各组肝脏巨噬细胞极化比较

Figure 5 Comparison of hepatic macrophage polarization in each group

## 3 讨论

多项临床试验以及课题组前期的实验动物均证实, MICT 能够有效改善 NAFLD, 然而最佳康复运动处方尚未确定<sup>[4, 15, 19]</sup>。近年来, HIIT 因其较低的运动时间和总运动量而成为流行的训练模式。研究表明, HIIT 能够显著改善诸多慢性病患者临床症状、降低心血管危险因素并提升生活质量<sup>[9-10]</sup>。本研究发现, 模型安静组大鼠出现代谢综合征的典型特点, 包括肥胖、高血糖、高血脂、轻度炎症和 NAFLD, 后者是代谢综合征的肝脏表现。此外, 由于转氨酶 (ALT 和 AST) 含量升高, 提示肝脏发生损伤。经过 8 周康复后, 两种运动方式 (MICT 和 HIIT) 均可有效改善 OLETF 大鼠 NAFLD 临床结局, 包括肝脏甘油三酯和血浆转氨酶含量下降、肝脏脂肪变性和肝纤维化减轻。上述结果提示, 长期 HIIT 与 MICT 干预对 OLETF 大鼠 NAFLD 具有相似的治疗效果。更为重要的是, HIIT 的训练时间和训练负荷仅为 MICT 的 1/3, 与一项针对 NAFLD 患者的临床研究设计相似 (HIIT 组: 13 min, MICT 组: 40 min)<sup>[20]</sup>, 因此 HIIT 较 MICT 具有显著的时效性优势, 这对于优化 NAFLD 患者运动康复处方具有重要意义。

肝脏是进行物质代谢尤其是脂肪酸氧化最活跃的组织, 这一过程主要在线粒体完成, 因此维持肝脏线粒体功能对于改善肝脏脂质沉积具有重要作用<sup>[21-22]</sup>。在本研究中, 模型安静组 CS 活性、FAO 以及



PGC-1 $\alpha$  蛋白表达量下降, 线粒体含量减少、功能受损, 脂肪酸氧化效率下降。研究证实<sup>[23]</sup>, 运动可增加骨骼肌和心肌线粒体含量并提高其氧化代谢功能。本研究发现, 与模型安静组比较, 模型 MICT 组和模型 HIIT 组肝脏 CS 活性、PGC-1 $\alpha$  蛋白表达和 FAO 增加, 提示两种运动方式均可诱导肝脏线粒体发生良性适应。由于 NAFLD 发生之前已出现肝脏线粒体功能障碍, 而后者与 OLETF 大鼠 NAFLD 进展密切相关<sup>[24]</sup>, 因此肝脏线粒体标志物增加具有重要意义, 这也是运动防治 NAFLD 的关键生物学机制。

肝脏是机体物质代谢和能量代谢的主要器官, 葡萄糖进入肝脏后氧化产能或合成糖原。在本研究中, 模型安静组大鼠空腹血糖、空腹胰岛素、ISI 和 HbA1c 含量升高, 预示糖调节受损并参与 2 型糖尿病发生。血糖升高时, 胰岛素通过促进肝糖原合成维持血糖稳定。然而由于胰岛素抵抗以及 GS 表达量下调, 导致糖原合成减少、肝糖原含量降低, 从而进一步引发高血糖和高胰岛素血症。值得注意的是, 经过 8 周运动后, 尽管两种运动方式均使空腹血糖、空腹胰岛素、ISI 和 HbA1c 下降, 但肝糖原含量和 GS 表达量均未发生改变, 提示运动在改善血糖控制的同时并未对肝脏糖代谢产生影响。这与课题组前期以果糖喂养诱导 NAFLD 动物模型的研究结果不同(肝糖原含量显著下降)<sup>[15]</sup>, 可能是运动方案、造模方法等因素存在差异所致。

脂肪酸摄取、转运和肝脏脂肪从头合成对于 NAFLD 具有促进作用。脂肪酸转运体 FAT/CD36 在 NAFLD 患者<sup>[25]</sup>和肥胖 OLETF 大鼠肝脏中表达明显上调<sup>[26]</sup>, 进而加速肝脏对循环中脂肪酸的摄取。在本研究中, 仅 MICT 能够下调肝脏 FAT/CD36 蛋白表达量。此外, 据估计, NAFLD 患者肝脏中超过 25% 的甘油三酯来源于脂肪从头合成<sup>[27]</sup>。前期的研究表明<sup>[18]</sup>, OLETF 大鼠肝脏脂肪从头合成显著增加, 这一改变在经过长期有氧运动后得到抑制。在本研究中, 两种运动方式均可下调 Elovl6 蛋白表达量。作为长链脂肪酸延长酶, Elovl6 不仅与肝脏脂肪变性有关, 而且可通过促进炎症反应参与 NAFLD 向非酒精性脂肪性肝炎进展的病理过程<sup>[28]</sup>。MTTP 和 ApoB100 对于肝脏极低密度脂蛋白分泌甘油三酯具有重要调节作用<sup>[29]</sup>。在本研究中, 与正常对照组比较, 模型安静组肝脏 ApoB100 含量明显下降, MTTP 表达无显著性变化, 提示甘油三酯转运功能正常, 但分泌和摄取受阻, 进而导致甘油三酯在肝脏积聚。与模型安静组比较, 模型 HIIT 组 ApoB100 表达量升高, 而模型 MICT 组则无显著性改变, 这在一定程

度上进一步证实了 HIIT 方式对于肝脏脂肪变性具有潜在的改善作用。

炎症反应是导致晚期肝病进展的重要原因<sup>[30]</sup>。已证实, NAFLD 患者系统炎症因子水平显著升高<sup>[31]</sup>, 这在本研究中亦得到进一步印证, 即模型安静组大鼠血浆 IL-6 含量明显升高。此外, 肥胖还会导致肝脏中巨噬细胞(又称 Kupffer 细胞)极化失衡, 细胞表型发生改变, 进而激活肝脏星状细胞诱导炎症和纤维化<sup>[32]</sup>。巨噬细胞主要极化为两种表型, 即经典激活促炎的 M1 型和交替激活抗炎的 M2 型<sup>[33]</sup>。研究发现, 巨噬细胞 M1 型极化标志物在非酒精性脂肪性肝炎<sup>[34]</sup>和饮食诱导肥胖<sup>[35]</sup>实验动物模型中显著升高。这在本研究中同样得到证实, 即模型安静组肝脏 M1 极化标志物 CD11c、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达显著上调。此外, 肝脏 CD206 表达下调, 与 Wan 等<sup>[35]</sup>针对肝脏脂肪变性患者的研究结果一致, 提示 OLETF 大鼠 M2 极化标志物降低。总之, NAFLD 诱导肝脏巨噬细胞向 M1 型极化, 进而引起促炎因子分泌, 加剧肝脏炎症反应<sup>[31]</sup>。经过运动干预后, 模型 HIIT 组和模型 MICT 组 CD11c、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达量均下降, 与 Kawanishi 等<sup>[36]</sup>以饮食诱导肥胖小鼠为动物模型的研究结果类似, 说明运动能够下调巨噬细胞 M1 型极化标志物。此外, HIIT 和 MICT 均上调 CD206 表达量, 表明不同运动方式均可诱导肝脏巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化。巨噬细胞极化平衡得到改善有利于降低炎症反应并减轻肝纤维化<sup>[37]</sup>。上述结果提示, 运动能够通过改变肝脏巨噬细胞的极化状态发挥肝脏保护作用, 这可能是运动防治 NAFLD 重要机制和干预靶点。

综上所述, 本研究表明, 长期 MICT(60 min·d<sup>-1</sup>, 5 d·周<sup>-1</sup>)和 HIIT(20 min·d<sup>-1</sup>, 5 d·周<sup>-1</sup>)干预对 OLETF 大鼠 NAFLD 具有相似的治疗效果, 其机制与肝脏线粒体含量及功能、脂质代谢和肝脏巨噬细胞极化状态改善有关。本研究结果再次证实了运动康复疗法对 NAFLD 的重要作用, 由于 HIIT 具有显著时效性, 因此有望成为 MICT 的替代模式, 对于 NAFLD 患者优化运动康复处方具有重要意义。今后的研究应进一步探讨不同运动方案(包括运动方式、运动强度、运动时间、运动频率)对 NAFLD 的干预作用并深入探索其分子机制, 同时开展多中心、大样本、随机、双盲、对照临床试验, 以形成基于证据等级和推荐强度的循证运动指南。

## 参考文献

[1] BASU R, NOUREDDIN M, CLARK J M. Nonalcoholic fatty liver disease: review

- of management for primary care providers[J]. *Mayo Clin Proc*, 2022, 97(9): 1700-1716.
- [2] XIAN YX, WENG J P, XU F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(1): 8-19.
- [3] HASKELL WL, LEE IM, PATE RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2007, 39(8): 1423-1434.
- [4] SEMMLER G, DATZ C, REIBERGER T, et al. Diet and exercise in NAFLD/ NASH: beyond the obvious[J]. *Liver Int*, 2021, 41(10): 2249-2268.
- [5] JACKSON L, LECLERC J, ERSKINE Y, et al. Getting the most out of cardiac rehabilitation: a review of referral and adherence predictors[J]. *Heart*, 2005, 91(1): 10-14.
- [6] HUSSAIN SR, MACALUSO A, PEARSON SJ. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in the prevention/management of cardiovascular disease[J]. *Cardiol Rev*, 2016, 24(6): 273-281.
- [7] FRANCHINI E. High-intensity interval training prescription for combat-sport athletes[J]. *Int J Sports Physiol Perform*, 2020, 15(6): 767-776.
- [8] VASCONCELOS BB, PROTZEN GV, GALLIANO LM, et al. Effects of high-intensity interval training in combat sports: a systematic review with meta-analysis[J]. *J Strength Cond Res*, 2020, 34(3): 888-900.
- [9] DUN Y, SMITH JR, LIU S, et al. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation[J]. *Clin Geriatr Med*, 2019, 35(4): 469-487.
- [10] TAYLOR JL, HOLLAND DJ, SPATHIS JG, et al. Guidelines for the delivery and monitoring of high intensity interval training in clinical populations[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(2): 140-146.
- [11] GU X, MA X, MO L, et al. The role of exercise intensity on fatty liver in rats[J]. *Chin J Physiol*, 2022, 65(6): 301-310.
- [12] WINN NC, LIU Y, RECTOR RS, et al. Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity - A randomized trial[J]. *Metabolism*, 2018, 78: 128-140.
- [13] KUCERA O, CERVINKOVA Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(26): 8364-8376.
- [14] 付常喜, 马刚, 李平, 等. 不同强度运动对自发性高血压大鼠肾脏纤维化的影响及作用机制研究[J]. *首都体育学院学报*, 2021, 33(6): 638-648.
- FU CX, MA G, LI P, et al. Effects and mechanism of different exercise intensity on renal fibrosis in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Cap Univ Phys Educ Sports*, 2021, 33(6): 638-648.
- [15] 付常喜, 陆阿明, 孙一. 有氧运动调控肝脏肾素-血管紧张素系统对大鼠非酒精性脂肪性肝病的作用与机制[J]. *山东体育学院学报*, 2021, 37(4): 75-85.
- FU CX, LU A M, SUN Y. Effects and mechanism of aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease through regulation of hepatic renin-angiotensin system in rats[J]. *J Shandong Sport Univ*, 2021, 37(4): 75-85.
- [16] 付常喜, 李平, 秦永生, 等. 有氧运动抑制自发性高血压大鼠肾脏纤维化[J]. *现代预防医学*, 2020, 47(13): 2421-2425.
- FU CX, LI P, QIN YS, et al. Aerobic exercise inhibits renal fibrosis in spontaneously hypertensive rats[J]. *Mod Prev Med*, 2020, 47(13): 2421-2425.
- [17] 付常喜, 李平, 秦永生, 等. 高强度间歇训练对自发性高血压大鼠肾脏纤维化的影响[J]. *山东体育学院学报*, 2020, 36(3): 75-82.
- FU CX, LI P, QIN YS, et al. Effects of high intensity interval training on renal fibrosis in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Shandong Sport Univ*, 2020, 36(3): 75-82.
- [18] RECTOR RS, UPTERGROVE GM, MORRIS EM, et al. Daily exercise vs. caloric restriction for prevention of nonalcoholic fatty liver disease in the OLETF rat model[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(5): G874-G883.
- [19] 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.
- [20] OH S, SO R, SHIDA T, et al. High-intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43029.
- [21] KARKUCINSKA-WIECKOWSKA A, SIMOES I C M, KALINOWSKI P, et al. Mitochondria, oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: a complex relationship[J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(3): e13622.
- [22] WU LW, MO WH, FENG J, et al. Astaxanthin attenuates hepatic damage and mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease by up-regulating the FGF21/PGC-1 $\alpha$  pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(16): 3760-3777.
- [23] NOONE J, O'GORMAN DJ, KENNY H C. OPA1 regulation of mitochondrial dynamics in skeletal and cardiac muscle[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(10): 710-721.
- [24] RECTOR RS, THYFAULT J P, UPTERGROVE GM, et al. Mitochondrial dysfunction precedes insulin resistance and hepatic steatosis and contributes to the natural history of non-alcoholic fatty liver disease in an obese rodent model[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(5): 727-736.
- [25] MIQUILENA-COLINA M E, LIMA-CABELLO E, SÁNCHEZ-CAMPOS S, et al. Hepatic fatty acid translocase CD36 upregulation is associated with insulin resistance, hyperinsulinaemia and increased steatosis in non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C[J]. *Gut*, 2011, 60(10): 1394-1402.
- [26] LINDEN MA, MEERS GM, RUEBEL M L, et al. Hepatic steatosis development with four weeks of physical inactivity in previously active, hyperphagic OLETF rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 304(9): R763-R771.
- [27] 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.
- [28] MATSUZAKA T, ATSUMI A, MATSUMORI R, et al. Elovl6 promotes nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2199-2208.
- [29] IQBAL J, JAHANGIR Z, AL-QARNI A A. Microsomal triglyceride transfer protein: from lipid metabolism to metabolic diseases[J]. *Adv Exp Mod Biol*, 2020, 1276: 37-52.
- [30] DOLIN CE, ARTEEL G E. The matrisome, inflammation, and liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2020, 40(2): 180-188.
- [31] PEREZ-CARRERAS M, CASIS-HERCE B, RIVERA R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with intestinal, pulmonary or skin diseases: inflammatory cross-talk that needs a multidisciplinary approach[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(41): 7113-7124.
- [32] LUMENG CN, BODZIN JL, SALTIEL A R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 175-184.
- [33] MOHD YASIN ZN, MOHD IDRUS FN, HOE CH, et al. Macrophage polarization in THP-1 cell line and primary monocytes: a systematic review[J]. *Differentiation*, 2022, 128: 67-82.
- [34] ZHANG X, FAN L, WU J, et al. Macrophage p38 $\alpha$  promotes nutritional steatohepatitis through M1 polarization[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 163-174.
- [35] WAN J, BENKDANE M, TEIXEIRA-CLERC F, et al. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2014, 59(1): 130-142.
- [36] KAWANISHI N, YANO H, MIZOKAMI T, et al. Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet induced-obesity in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(6): 931-941.
- [37] WU BM, LIU JD, LI YH, et al. Margatoxin mitigates CCl4-induced hepatic fibrosis in mice via macrophage polarization, cytokine secretion and STAT signaling[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(1): 103-114.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 陈姣)