

· 基础研究 ·

有氧运动对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏脂质沉积的影响及作用机制探讨

袁玲玲¹ 李梦飞² 肖涛³ 刘建军⁴¹郑州大学体育学院, 郑州 450044; ²中国地质大学体育部, 北京 100083; ³郑州大学体育学院(本部), 郑州 450001; ⁴火箭军特色医学中心消化内科, 北京 100088

通信作者: 刘建军, Email: ljj_liu7599@sina.com

【摘要】 目的 观察有氧运动对非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 大鼠肝脏脂质沉积及单酰甘油 O-酰基转移酶 1 (MGAT1) 信号通路的影响, 为 NAFLD 患者康复干预提供参照依据。**方法** 选取雄性 SD 大鼠喂饲含 45% 脂肪的高脂饲料 6 周。待证实大鼠已诱发 NAFLD 后, 采用随机数字表法将其分为运动组、安静组及饮食调整组, 运动组及安静组大鼠均继续给予高脂饮食, 运动组同时辅以 8 周有氧运动, 饮食调整组则恢复正常饮食并保持安静状态。于干预 8 周后利用 HE 染色法检测各组大鼠肝组织脂质蓄积并计算肝脏脂肪变性指数, 采用 Western blot 法检测大鼠肝脏 MGAT1 及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 蛋白表达水平。**结果** 经 8 周干预后与安静组比较, 发现运动组和饮食调整组大鼠肝脏脂肪变性指数 [(分别为 $(31.5 \pm 4.7)\%$ 和 $(25.1 \pm 3.9)\%$)] 均明显下降 ($P < 0.05$), 运动组肝脏 MGAT1 蛋白表达量 (0.46 ± 0.15) 明显降低 ($P < 0.05$), PPAR γ 蛋白表达量 (2.16 ± 0.37) 明显升高 ($P < 0.05$), 饮食调整组肝脏 MGAT1 蛋白表达量 (0.89 ± 0.26) 无显著变化 ($P > 0.05$), PPAR γ 蛋白表达量 (1.78 ± 0.35) 明显升高 ($P < 0.05$); 与饮食调整组比较, 运动组大鼠肝脏脂肪变性指数明显升高 ($P < 0.05$), 肝脏 MGAT1 蛋白表达量明显降低 ($P < 0.05$), PPAR γ 蛋白表达量无显著变化 ($P > 0.05$)。**结论** 有氧运动可显著改善 NAFLD 大鼠肝脏脂质沉积, 其作用机制可能与抑制 MGAT1 信号通路有关; 有氧运动可能是 NAFLD 患者康复干预的重要手段。

【关键词】 有氧运动; 高脂饮食; 非酒精性脂肪性肝病; 单酰甘油 O-酰基转移酶 1; 大鼠

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.11.001

Aerobic exercise reduces hepatic lipid deposition in non-alcoholic fatty liver disease

Yuan Lingling¹, Li Mengfei², Xiao Tao³, Liu Jianjun⁴¹Sports College of Zhengzhou University, Zhengzhou 450044, China; ²Department of Physical Education, China University of Geosciences, Beijing 100083, China; ³Physical Education College of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; ⁴Department of Gastroenterology, PLA Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China

Corresponding author: Liu Jianjun, Email: ljj_liu7599@sina.com

【Abstract】 Objective To observe any effect of aerobic exercise on lipid deposition in the liver and monoacylglycerol O-acyltransferase 1 (MGAT1) signaling in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Male Sprague-Dawley rats were fed a 45% diet fat for 6 weeks, after which they were confirmed to have NAFLD. The rats were then randomly divided into an exercise group, a sedentary group and a diet adjustment group. The exercise and sedentary groups remained on the high-fat diet, but the exercise group underwent 8 weeks of aerobic exercise, while the diet adjustment group returned to a normal diet without any exercise. After the intervention, lipid accumulation in liver tissues was detected by hematoxylin-eosin staining and hepatic steatosis indices were calculated. Liver MGAT1 and the expression of peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) protein were detected using western blotting. **Results** Liver steatosis indices in the exercise and the diet adjustment groups had decreased significantly after the eight weeks. The expression of MGAT1 protein had decreased significantly in the exercise group and the expression of PPAR γ protein had increased significantly. Compared with the sedentary group, no significant changes were observed in the expression of MGAT1 protein in the livers of the diet adjustment group, though their average PPAR γ protein expression had increased significantly. Compared with the diet adjustment group, the average liver steatosis index had increased significantly in the exercise group, but the expression of MGAT1 protein had decreased significantly. **Conclusions** Aerobic exercise can significantly improve liver lipid deposition in NAFLD, at least in rats. The mechanism may be related to inhibition of the MGAT1 signal pathway. Aerobic exercise may be a rehabilitation inter-

vention for NAFLD patients.

【Key words】 Aerobic exercise; High-fat diet; Non-alcoholic fatty liver disease; Monoacylglycerol O-acyltransferase 1

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.11.001

脂肪肝分为酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 两类,后者可归因于过量饮酒以外的其他原因,最常见是由不良生活方式(如高脂饮食、缺乏体力活动等)导致的肥胖诱发^[1]。尽管目前普遍认为 NAFLD 预后要好于酒精性脂肪性肝病,但长期流行病学及实验研究均表明,NAFLD 亦可诱发肝纤维化,最终可能导致肝硬化或肝癌(肝细胞癌)等^[2]。

由于 NAFLD 与肥胖有关,因此推荐的治疗方法主要包括减重、饮食控制及运动锻炼等^[3]。相关研究发现,平时体力活动水平较高的个体,其 NAFLD 患病率较低^[4],更为重要的是,运动对于 NAFLD 的有益作用独立于减重及饮食控制^[5],且通过体力活动改善 NAFLD 患者病情已形成医学界普遍共识^[6]。由于长期以来关于 NAFLD 发生、发展的具体机制尚未阐明,因此运动改善 NAFLD 的生理学及分子生物学机制目前仍在探索。近年来有学者发现在 NAFLD 进展过程中,单酰甘油 O-酰基转移酶 1 (monoacylglycerol O-acyltransferase 1, MGAT1) 过表达可显著增加肝脏甘油三酯合成^[7]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 在机体脂肪组织中广泛分布,肝脏、骨骼肌等组织中亦有表达(在健康状态下肝脏中 PPAR γ 表达水平较低),不仅可调节脂肪细胞分化,还在脂肪酸的合成、分解、转运过程中发挥重要作用^[8]。Lee 等^[9]通过动物研究发现,NAFLD 模型小鼠肝脏 PPAR γ 表达显著增加,并观察到 PPAR γ 能通过上调 MGAT1 表达而促进甘油三酯合成;同时该研究还证实,抑制 MGAT1 表达能显著减少 NAFLD 模型小鼠肝脏中甘油三酯积聚^[9],可见 PPAR γ /MGAT1 信号通路是调控 NAFLD 脂质代谢的重要途径之一,MGAT1 也可能是治疗 NAFLD 的重要靶点。基于此,本研究将观察有氧运动对高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠肝脏脂质沉积的影响,并探讨 MGAT1 信号通路在其间的作用机制,为 NAFLD 患者制订运动康复处方提供理论依据。

材料与方法

一、动物分组及干预

本研究已获郑州大学伦理委员会审批(伦理批号:ZZU-2021.05.007)。选取 3 周龄雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 50 只[均购自北京维通利华实验动

物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2018-0027],采用标准饲料喂养,随意进食水,饲养环境温度为 22~24℃,相对湿度为 50%~60%,12 h/12 h 明暗交替。随机选取 40 只大鼠(纳入高脂组)喂食含 45%脂肪的高脂饲料(high-fat diet, HFD),其余 10 只大鼠(纳入对照组)则给予正常饮食(normal diet, ND)。6 周后将 10 只高脂组肥胖大鼠(随机选取)及对照组所有大鼠处死,参照 Lee 等^[10]介绍的标准判断是否诱发 NAFLD,并分析其相关基因表达。待确认成功诱导 NAFLD 后,采用随机数字表法将高脂组剩余 30 只大鼠分为运动组、安静组和饮食调整组。安静组大鼠仍继续给予高脂饮食并在鼠笼内安静饲养,运动组除维持高脂饮食外,还需进行规律有氧运动,饮食调整组大鼠则恢复正常饮食并保持安静状态,各组大鼠制模后干预时间均为 8 周。

二、有氧运动方案

运动组大鼠在小动物跑台上进行每周 5 次、共 8 周的对有氧运动干预。具体训练方法如下:大鼠先进行 5 min 热身运动(跑台速度为 10 m/min),随后开始正式训练,训练强度(跑台速度)及训练时间逐渐增加。第 1~3 周跑台速度为 15 m/min,第 1 周、第 2 周、第 3 周每天运动时间分别为 30 min、45 min 及 60 min;第 4~5 周跑台速度为 20 m/min,第 4 周、第 5 周每天运动时间分别为 30 min、45 min;第 6~8 周跑台速度为 20 m/min,每天运动时间均为 60 min。整个实验期间每周检测所有大鼠的体重及食物摄入量,计算喂养试验期间大鼠的增重和食物利用率,其中增重(g)=实验后体重-实验前体重,食物利用率=每周增重(g/周)/每周食物摄入量(g/周)。

三、标本取材

于末次运动结束 48 h 后采集各组大鼠肝脏样本组织,取材前停止喂食 12 h,实验大鼠经乙醚麻醉后,剥离下腹部至颈椎处皮肤并切除肝脏,取出肝脏用 0.9%生理盐水冲洗,将其分为两部分,一部分置于甲醛溶液中固定用于光镜观察,另一部分用锡纸包裹后投入液氮中,随后立即转入-70℃低温冰箱中冻存待测。

四、HE 染色及病理观察

各组大鼠肝脏样品经甲醛溶液固定后采用石蜡包埋,将其制成 4 μ m 厚切片进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色,随后置于日本产奥林巴斯 IX71 型光学显微镜下观察肝脏组织病理学变化,选取 15 个

典型视野评估大鼠肝脏脂质蓄积(脂肪变性)情况并计算肝脏脂肪变性指数。

五、蛋白表达检测

采用 Western blot 法检测各组大鼠肝脏组织 PPAR γ 及 MGAT1 蛋白表达量,具体操作如下:每只大鼠取 50 mg 肝脏组织,匀浆后离心(4 $^{\circ}$ C, 10000 g) 20 min 取上清;采用考马斯亮蓝法测定目标蛋白浓度,取 10 μ g 蛋白样品在垂直电泳仪上经 12% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后,再转移至聚偏二氟乙烯膜上;4 $^{\circ}$ C 一抗孵育过夜,经磷酸盐缓冲液洗涤后加入二抗室温孵育 1 h。待充分洗涤后,使用增强化学发光试剂盒发光成像,经 X 线胶片压片曝光处理后,采用凝胶成像系统扫描拍摄各目标蛋白条带并分析灰度值。以 β -actin 为内参蛋白,计算各组大鼠目标蛋白相对表达量。

六、统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS 20.0 版统计学软件包进行数据分析,组间比较采用独立样本 t 检验(造模期间高脂组与对照组比较)或单因素方差分析(干预期间安静组、运动组及饮食调整组相互比较), $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠体重、食物摄入量、增重及食物利用率比较

表 1 造模期间高脂组、对照组大鼠体重、食物摄入量、增重及食物利用率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	初始体重(g)	最终体重(g)	总增重(g)	平均增重(g/周)	食物摄入量(g/周)	食物利用率
对照组	10	119.9 $\pm$ 7.6	417.3 $\pm$ 15.7	297.5 $\pm$ 17.9	49.5 $\pm$ 5.1	167.5 $\pm$ 12.5	0.36 $\pm$ 0.05
高脂组	40	119.1 $\pm$ 8.5	476.2 $\pm$ 16.8 ^a	357.1 $\pm$ 18.2 ^a	59.6 $\pm$ 8.3 ^a	141.3 $\pm$ 9.9 ^a	0.41 $\pm$ 0.07 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

表 2 干预期间安静组、运动组和饮食调整组大鼠体重、食物摄入量、增重及食物利用率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	初始体重(g)	最终体重(g)	总增重(g)	平均增重(g/周)	食物摄入量(g/周)	食物利用率
安静组	10	486.7 $\pm$ 15.2	650.8 $\pm$ 23.9	164.0 $\pm$ 26.7	27.3 $\pm$ 3.8	117.4 $\pm$ 10.6	0.23 $\pm$ 0.03
运动组	10	486.5 $\pm$ 11.2	537.8 $\pm$ 26.8 ^{ab}	51.3 $\pm$ 16.5 ^{ab}	8.6 $\pm$ 2.0 ^{ab}	92.6 $\pm$ 8.9 ^{ab}	0.09 $\pm$ 0.02 ^{ab}
饮食调整组	10	486.9 $\pm$ 16.7	608.1 $\pm$ 20.1 ^a	121.9 $\pm$ 14.1 ^a	20.3 $\pm$ 3.1 ^a	175.5 $\pm$ 13.9 ^a	0.11 $\pm$ 0.02 ^a

注:与安静组比较,^b $P<0.05$;与饮食调整组比较,^b $P<0.05$

率比较

造模期间与对照组比较,高脂组大鼠最终体重、总增重、平均增重及食物利用率均显著增加($P<0.05$),食物摄入量则明显降低($P<0.05$)。干预期间与安静组比较,运动组大鼠最终体重、总增重、平均增重、食物摄入量及食物利用率均明显下降($P<0.05$),饮食调整组上述指标(食物摄入量指标除外)的变化均与运动组类似;与饮食调整组比较,运动组最终体重、总增重、平均增重、食物摄入量及食物利用率均明显降低($P<0.05$)。具体数据见表 1、表 2。

二、各组大鼠肝脏病理变化及肝脏脂肪变性指数比较

造模及干预期间各组大鼠肝脏 HE 染色结果详见图 1、图 2。造模期间与对照组比较,可见高脂组大鼠肝脏脂肪大量积累,肝内脂滴形成,肝脏脂肪变性指数明显升高[(35.2 $\pm$ 4.6)% vs (5.1 $\pm$ 1.0)%, $P<0.05$]。干预期间可见安静组大鼠肝细胞发生严重的脂肪变性,胞浆内出现大量脂肪空泡及脂滴,运动组及饮食调整组肝脏脂肪变性程度明显减轻,脂滴数量减少;与安静组肝脏脂肪变性指数[(46.1 $\pm$ 7.3)%]比较,运动组及饮食调整组大鼠肝脏脂肪变性指数[分别为(31.5 $\pm$ 4.7)%和(25.1 $\pm$ 3.9)%]均明显降低($P<0.05$),并且饮食调整组肝脏脂肪变性指数亦显著低于运动组水平($P<0.05$)。

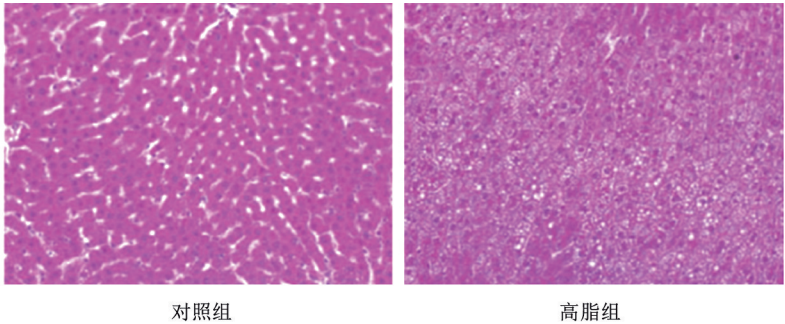


图 1 造模期间高脂组及对照组大鼠肝脏病理组织学观察(HE 染色, $\times 100$)

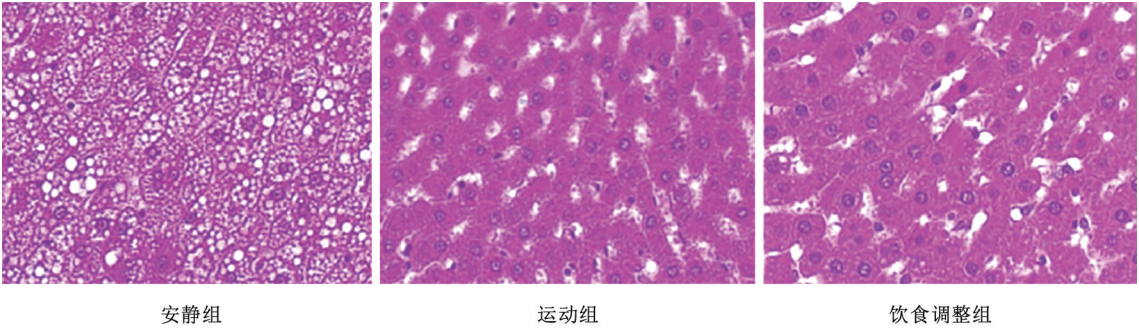


图 2 干预期间安静组、运动组及饮食调整组大鼠肝脏病理组织学观察 (HE 染色, ×400)

三、各组大鼠肝脏 MGAT1 及 PPAR γ 蛋白表达比较

造模及干预期间各组大鼠肝脏 MGAT1、PPAR γ 蛋白电泳条带 (Western blot 法) 详见图 3、图 4。造模期间与对照组比较, 高脂组大鼠肝脏 MGAT1 及 PPAR γ 蛋白表达量均明显增加 ($P<0.05$)。干预期间与安静组比较, 运动组大鼠肝脏 MGAT1 蛋白表达量明显降低 ($P<0.05$), PPAR γ 蛋白表达量显著升高 ($P<0.05$), 饮食调整组大鼠肝脏 MGAT1 蛋白表达量无显著变化 ($P>0.05$), PPAR γ 蛋白表达量则显著升高 ($P<0.05$); 与饮食调整组比较, 运动组大鼠肝脏 MGAT1 蛋白表达量明显降低 ($P<0.05$), PPAR γ 蛋白表达量则无显著变化 ($P>0.05$)。具体数据见表 3、表 4。

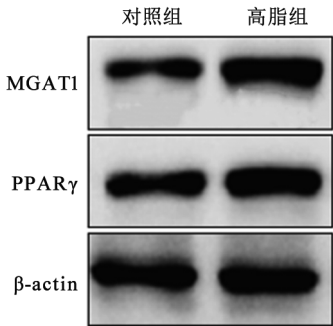


图 3 造模期间高脂组、对照组大鼠肝脏 MGAT1 及 PPAR γ 蛋白印迹图

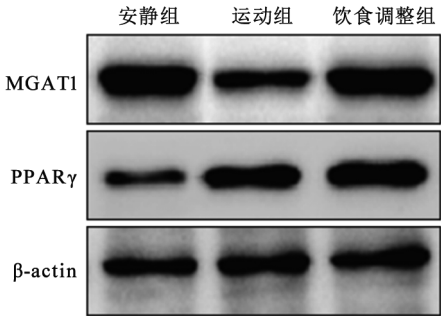


图 4 干预期间安静组、运动组和饮食调整组大鼠肝脏 MGAT1 及 PPAR γ 蛋白印迹图

表 3 造模期间高脂组、对照组大鼠肝脏 MGAT1 及 PPAR γ 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	MGAT1	PPAR γ
对照组	10	1.00 $\pm$ 0.17	1.00 $\pm$ 0.20
高脂组	40	2.53 $\pm$ 0.45 ^a	1.89 $\pm$ 0.31 ^a

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$

表 4 干预期间安静组、运动组和饮食调整组大鼠肝脏 MGAT1 及 PPAR γ 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	MGAT1	PPAR γ
安静组	10	1.00 $\pm$ 0.25	1.00 $\pm$ 0.18
运动组	10	0.46 $\pm$ 0.15 ^{ab}	2.16 $\pm$ 0.37 ^a
饮食调整组	10	0.89 $\pm$ 0.26	1.78 $\pm$ 0.35 ^a

注: 与安静组比较, ^a $P<0.05$; 与饮食调整组比较, ^b $P<0.05$

讨 论

既往有文献报道^[11], 运动可减少久坐健康成年人的食物摄入量, 同时增加能量消耗; 本研究也获得类似结果, 即干预后运动组大鼠体重明显较安静组及饮食调整组大鼠减轻, 同时该组大鼠体重增加幅度最小, 食物摄入量及食物利用率也最低, 表明大鼠体重减轻可能与运动时能量消耗增加以及饮食摄入量减少有关; 本研究运动组大鼠在继续高脂饮食情况下其体重减轻幅度在 3 组中最显著, 表明运动干预对减重尤为重要。与本研究结果类似, Hays 等^[12] 针对老年糖耐量受损患者的观察结果也表明, 在未限制高糖饮食情况下辅以有氧运动可显著降低入选老年患者体重并提高其胰岛素敏感性。

本研究结果还显示, 大鼠肝脏组织中的脂质积累随体重减轻而下降; 虽然运动组大鼠仍给予高脂饮食, 但其肝脏脂质积累较安静组明显减少。上述结果表明, 大鼠运动过程中的主要供能物质是脂肪酸, 通过单纯运动即能够减轻肝脏中脂质积累并改善 NAFLD 病情。肝脏、肌肉、心脏等非脂肪组织中脂质过量积累可造成细胞功能障碍^[13], 亦称为脂毒性 (lipotoxicity)。Baek 等^[14] 研究发现, 运动能抑制高脂饮食诱导的肌肉脂质积累。结合本研究结果推测, 运动干预在改善

脂毒性方面具有重要作用。

Lee 等研究发现^[7],MGAT1 在 NAFLD 发生、进展过程中具有重要作用。本研究也观察到类似结果,如实验大鼠在高脂饮食造模期间其肝脏 MGAT1 表达明显上调,而经 8 周有氧运动后其肝脏中 MGAT1 蛋白表达水平明显下降,提示规律有氧运动可抑制 NAFLD 大鼠肝脏 MGAT1 过表达,这可能是运动组大鼠体重减轻及肝脏脂质积累减少的重要机制。有研究报道,PPAR γ 对 MGAT1 表达具有正向调控作用^[7],但本研究结果显示,运动组大鼠 MGAT1 表达较安静组下调,而 PPAR γ 表达较安静组上调,提示尚存在其他调控 MGAT1 表达的信号途径,具体机制尚需后续实验进一步探索。既往研究表明,运动可显著上调 PPAR γ 表达,如激烈运动时肌细胞由于发生氧化应激反应而造成 PPAR γ 暂时性升高^[15],而长期运动后其表达量也会随着骨骼肌氧化能力增强而增加^[16]。本研究也发现运动干预能诱导 NAFLD 大鼠肝细胞 PPAR γ 表达增加。有学者指出,NAFLD 患病风险因脂肪酸 β -氧化障碍或脂肪合成增加而升高,故促进脂肪酸 β -氧化能降低 NAFLD 发病率^[17]。由于 PPAR γ 主要在脂肪细胞中表达,其作用是促进脂肪酸 β -氧化^[18],因此推测运动组大鼠肝脏中 PPAR γ 表达上调可促进脂肪酸 β -氧化,进而减轻 NAFLD 肝脏脂质沉积。虽然运动组大鼠在有氧运动期间继续给予高脂饮食,但其肝脏脂质沉积不仅没有恶化反而得到改善,提示有氧运动可通过直接抑制 MGAT1 表达,从而缓解 NAFLD 病情。上述结果表明,在针对 NAFLD 患者制订康复计划时,规律运动与饮食控制同样重要。

综上所述,8 周有氧运动可显著改善 NAFLD 大鼠肝脏脂质沉积,其作用机制可能与抑制 MGAT1 信号通路有关,有氧运动可能是 NAFLD 患者康复治疗的重要手段。

参 考 文 献

- [1] Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease-A global public health perspective[J]. J Hepatol, 2019, 70 (3): 531-544. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.
- [2] Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18 (4): 223-238. DOI: 10.1038/s41575-020-00381-6.
- [3] Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (36): 6549-6570. DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6549.
- [4] Vilar-Gomez E, Nephew LD, Vuppalanchi R, et al. High-quality diet, physical activity, and college education are associated with low risk of NAFLD among the US population [J]. Hepatology, 2022, 75 (6): 1491-1506. DOI: 10.1002/hep.32207.
- [5] Wong VW, Wong GL, Chan RS, et al. Beneficial effects of lifestyle in-

tervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2018, 69 (6): 1349-1356. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.011.

- [6] 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. DOI: 10.1111/liv.15024.
- [7] Lee YJ, Kim JW. Monoacylglycerol O-acyltransferase 1 (MGAT1) localizes to the ER and lipid droplets promoting triacylglycerol synthesis [J]. BMB Rep, 2017, 50 (7): 367-372. DOI: 10.5483/bmbrep.2017.50.7.036.
- [8] Cheng S, Wang G, Wang Y, et al. Fatty acid oxidation inhibitor etomoxir suppresses tumor progression and induces cell cycle arrest via PPAR γ -mediated pathway in bladder cancer[J]. Clin Sci, 2019, 133 (15): 1745-1758. DOI: 10.1042/CS20190587.
- [9] Lee YJ, Ko EH, Kim JE, et al. Nuclear receptor PPAR γ -regulated monoacylglycerol O-acyltransferase 1 (MGAT1) expression is responsible for the lipid accumulation in diet-induced hepatic steatosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109 (34): 13656-13661. DOI: 10.1073/pnas.1203218109.
- [10] Lee KP, Kim K, Yoon E, et al. Pharmacological systemic analysis of gardenia fructus against non-alcoholic fatty liver disease and validation of animal models [J]. Phys Act Nutr, 2022, 26 (1): 39-45. DOI: 10.20463/pan.2022.0006.
- [11] Jurado FL, Amaro-Gahete FJ, De-la-O A, et al. Impact of different exercise training modalities on energy and nutrient intake and food consumption in sedentary middle-aged adults: a randomised controlled trial[J]. J Hum Nutr Diet, 2020, 33 (1): 86-97. DOI: 10.1111/jhn.12673.
- [12] Hays NP, Starling RD, Sullivan DH, et al. Effects of an ad libitum, high carbohydrate diet and aerobic exercise training on insulin action and muscle metabolism in older men and women[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006, 61 (3): 299-304. DOI: 10.1093/gerona/61.3.299.
- [13] Svegliati-Baroni G, Pierantonelli I, Torquato P, et al. Lipidomic biomarkers and mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 144: 293-309. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.029.
- [14] Baek KW, Cha HJ, Ock MS, et al. Effects of regular-moderate exercise on high-fat diet-induced intramyocellular lipid accumulation in the soleus muscle of Sprague-Dawley rats [J]. J Exerc Rehabil, 2018, 14 (1): 32-38. DOI: 10.12965/jer.1835166.583.
- [15] Hey-Mogensen M, Højlund K, Vind BF, et al. Effect of physical training on mitochondrial respiration and reactive oxygen species release in skeletal muscle in patients with obesity and type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2010, 53 (9): 1976-1985. DOI: 10.1007/s00125-00010-1813-x.
- [16] de Azambuja G, Jorge CO, Gomes BB, et al. Regular swimming exercise prevented the acute and persistent mechanical muscle hyperalgesia by modulation of macrophages phenotypes and inflammatory cytokines via PPAR γ receptors [J]. Brain Behav Immun, 2021, 95: 462-476. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.05.002.
- [17] 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. DOI: 10.1007/s00018-00018-2860-6.
- [18] Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 785: 44-49. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.11.004.

(修回日期:2022-08-15)

(本文编辑:易 浩)