

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.10.012

有氧运动对非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞 PPAR α mRNA 表达的影响 *

杨文吉^{1#} 崔旭妍^{2#} 郑晟琳¹ 饶志坚¹ 袁海平^{1△}

(1 上海体育学院运动科学学院 上海 200438; 2 天津医学高等专科学校医疗技术系 天津 300000)

摘要 目的:研究有氧运动对非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞 PPAR α 表达的影响,探讨运动对非酒精性脂肪肝的保护防治作用。**方法:**36 只雄性 SD 大鼠随机分为对照组,高脂组和高脂运动组。后两组喂食普通饲料的同时在实验前三周给予脂肪乳剂灌胃,以诱发脂肪肝。七周有氧运动后测大鼠体重、肝湿重、测血浆 TC、TG、ALT、SOD 及 MDA 水平;采用荧光定量 PCR 法测肝细胞 PPAR α mRNA 的表达水平。**结果:**1)与对照组相比,高脂组 TC、TG 显著升高($P<0.05$, $P<0.01$),高脂运动组均无显著性差异。高脂组 TC、TG 显著高于高脂运动组($P<0.01$, $P<0.01$)。2)高脂组 PPAR α mRNA 表达显著低于对照组($P<0.05$)和高脂运动组($P<0.01$);高脂运动组显著高于对照组。3)高脂组肝小叶结构模糊,肝窦界限不清,汇管区结构模糊,肝细胞肿胀,有空泡样改变,肝脂肪变性。高脂运动组肝脏仍有脂肪积聚,但肝细胞空泡消失,呈好转趋势。4)高脂运动组 MDA 显著低于高脂组($P<0.01$);高脂运动组 SOD 显著高于高脂组($P<0.01$)。**结论:**运动可以通过上调 PPAR α mRNA 来促进脂肪酸氧化、降低血脂,从而有效预防肝细胞脂肪变性。

关键词:非酒精性脂肪肝;PPAR α ;有氧运动

中图分类号:Q95-3, R575.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)10-1855-06

Influence of Aerobic Exercise on Expression of PPAR α mRNA in Rats with Nonalcoholic Fatty Liver Disease*

YANG Wen-ji^{1#}, CUI Xu-yan^{2#}, ZHENG Sheng-lin¹, RAO Zhi-jian¹, YUAN Hai-ping^{1△}

(1 Sport Science, Shanghai University of Sport, Shanghai, 200438, China;

2 Department of medical technology, Tianjin medical college, Tianjin, 300000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the influence of aerobic exercise on the expression of PPAR α in rats with nonalcoholic fatty liver disease. **Methods:** Male SD rats weighting 160-200g were randomly divided into three groups: control group (N): the rats in N group were fed with standard diet; high fat group (H): the rats in H group were fed with a standard diet plus fat emulsion during the first 3 weeks for inducing fatty liver and then with standard diet; and exercise with high fat group (HE): the rats in HE group were fed with same diet regimen as that for rats in H group, but they were given a daily load of 90 min swimming. After 7 week experiment, the livers were procured and weighted for calculating liver weight index, and the expression level of PPAR α in the livers was measured by fluorescence quantitative PCR. The serum was separated for detecting TC, TG, MDA, SOD and ALT. **Results:** 1) The expression of PPAR α mRNA in rats at H group was significantly lower than that in rats at N group ($P<0.05$) and HE group ($P<0.01$). 2) The concentrations of TC and TG in the rats at H group were significantly higher than that in the rats at N group and HE group ($P<0.01$), while they were not significantly different between HE group and N group. 3) In H group, hepatic lobule structure fuzzy, hepatic sinusoid boundary unclear, hepatic portal structure fuzzy, hepatocyte swelling and become lipid vacuoles, hepatic steatosis. In the group of HE, the lipid still accumulate in liver, but lipid vacuoles disappeared and showed signs of improvement. 4) The serum content of MDA in rats at HE and N groups were significantly higher than that in rats at H group ($P<0.01$), while the serum content of SOD in rats at HE and N groups were significantly lower than that in rats at H group ($P<0.01$). **Conclusions:** Up regulation of expression of PPAR α gene by aerobic exercise can attenuate fatty degeneration in hepatic cells.

Key words: Nonalcoholic fatty liver disease; Peroxisome proliferator-activated receptor alpha; Aerobic exercise

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R575.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)10-1855-06

* 基金项目:上海体育学院研究生创新基金项目(S1101340);上海体育学院省部级重点实验室开放基金项目(S6401209);上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)(NO. 11DZ2261100)

同为第一作者

作者简介:杨文吉(1988-),女,硕士,主要研究方向:运动生物化学,电话:13651872810, E-mail: yang_wenji@163.com

崔旭妍(1978-),女,硕士,主要研究方向:康复治疗,电话:13672000882, E-mail: 13672000882@162.com

△ 通讯作者:袁海平, E-mail: yuanhaiping6666@aliyun.com

(收稿日期:2013-10-24 接受日期:2013-11-21)

前言

随着饮食结构变化及日常运动减少,非酒精性脂肪肝(Nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)的发病率有明显增高趋势,已成为全球性的公共卫生问题。部分NAFLD患者可从单纯性脂肪肝进展为非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化甚至肝衰竭及肝癌,严重影响患者的健康及生活质量^[1]。NAFLD是一种病变主体在肝小叶,以肝细胞脂肪变性和脂肪贮积为病理特征,但患者无过量饮酒史的临床综合症。虽然目前它的发病机制尚未完全明确,但已确定脂代谢紊乱是其重要因素之一^[2]。运动可以通过激活一些细胞因子来改善脂质代谢,过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor α ,PPAR α)就是其中一个重要因子。研究表明,PPAR α 可以通过调节脂肪酸的氧化和合成来维持体内脂代谢平衡,影响肝细胞脂肪变性的发生、发展^[3]。运动是否可以增加肝脏的PPAR α 表达来提高肝细胞的脂质代谢能力,从而预防脂肪肝的发生,目前知之甚少。因此,本研究观察有氧运动对NAFLD大鼠肝细胞PPAR α 表达的影响,为NAFLD的防治提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

雄性健康SD大鼠48只,体重160-200g,购自第二军医大学动物实验中心,随机分为3组:对照组(N组,n=12),高脂组(H组,n=12),高脂运动组(HE组,n=12)。

1.2 实验方法

1.2.1 脂肪肝模型的建立 N组喂食普通饲料,H、HE组喂食普通饲料的同时在实验前三周给予脂肪乳剂灌胃($10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),诱发脂肪肝^[4],同时HE组进行运动干预;N组生理盐水($10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)灌胃。三周后H、HE组恢复普通饲料。

1.2.2 运动方案 运动干预组(HE)大鼠进行无负重游泳运动。每天90分钟,每周六天,共七周。水温 $30\pm 2^\circ\text{C}$ 。无运动干预组大鼠浸水后捞出。

1.2.3 肝指数 大鼠肝指数=肝湿重/体重。

1.2.4 生化指标的测定 血浆总胆固醇(Total cholesterol,TC)、甘油三酯(Triglyceride,TG)、丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase,ALT)采用日立7600-020全自动生化分析仪测定;丙二醛(Malondialdehyde,MDA)检测采用TBA法检测,试剂盒由南京建成生物公司提供;超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase,SOD)检测采用比色法检测,试剂盒由南京建成生物公司提供。

1.2.5 肝组织切片及HE染色 肝组织脱水,透明,浸蜡,包埋,切片。切片厚度为 $5\text{ }\mu\text{m}$ 。切片脱蜡,二甲苯I、II各3-5min;100%、95%、85%酒精,约2-3min。流水冲洗1-3min;苏木精染色5min,流水冲洗2-7min;盐酸酒精分化3s;流水冲洗镜下观察组织细胞核着色是否均匀;伊红1min。85%酒精30s;95%酒精I、II各2min;100%酒精I、II各3min。二甲苯I、II各3min。中性树胶封片。

1.2.6 采用荧光定量PCR法测肝细胞PPAR α mRNA的表达水平

1.2.6.1 肝脏总RNA的提取 取肝组织约100mg,加入1mL Tri-

zol,匀浆,室温下静置5min。 4°C 、12000rpm离心10min,将上清液体转入一个无RNA酶的EP管中。加氯仿 $200\text{ }\mu\text{L}$,上下颠倒充分混匀1min,室温下静置15min。 4°C 、12000rpm离心15min,小心取出上层液并转入一个无RNA酶的EP管中,加入等体积的异丙醇,轻轻颠倒混匀,室温静置15min。 4°C 、12000rpm离心10min,去上清。加入1mL 75% DEPC乙醇, 4°C 、12000rpm离心洗涤沉淀15min,弃上清。沉淀室温晾干后,加入适量DEPC,充分溶解。以紫外分光光度计测定260、280nm的OD值。估计样品纯度,计算样品量。 $\text{RNA}(\mu\text{g}/\mu\text{L})=40\times\text{OD}_{260}\text{读数}\times\text{稀释倍数}(\text{n})/1000$ 。

1.2.6.2 RNA的反转录 反转录试剂盒购自上海科延生物技术有限公司。取总RNA $2\text{ }\mu\text{g}$,按试剂说明书进行操作。 -20°C 保存。

1.2.6.3 荧光定量PCR 引物由上海生工生物工程技术有限公司设计。PPAR α 引物序列:F:5'-AATCCACGAAGCCTA-CCTGA-3',R:5'-GTCTTCTCAGCCATGCACAA-3'。内参基因 β -actin引物序列:F:5'-CAGGTCATCACTATCGGCAAT-3',R:5'-GAGGTCTTTACGGATGTCAAC-3'。

PCR试剂盒SYBR[®] Premix Ex TaqTM 购于TaKaRa公司。反转录后的cDNA样品进行10倍稀释。标准品以大鼠的组织抽提total RNA,取 $2\text{ }\mu\text{g}$ 反转录为cDNA后,经过5倍、10倍、25倍、50倍、100倍、250倍、500倍稀释。稀释后的样本选5个标准品,按试剂盒说明书配置PCR反应体系。LightCycler荧光检测PCR仪的设定程序为: 95°C 30s预变性, 95°C 5s变性, 60°C 5s退火, 72°C 30s延伸,40次循环, 72°C 30s延伸, 37°C 30s终止反应。

1.2.6.4 PCR结果处理 绘制样本的内参基因 β -actin和PPAR α 基因的标准曲线。设定荧光域值及循环域值Ct。得到各扩增管Ct值后,将该标准品的LgC为横坐标和Ct值为纵坐标,得到准确的标准曲线和公式。将各样本 β -actin内参基因和PPAR α 基因的Ct值带入标准曲线公式,得到LgC值,通过反对数得到C值。原始浓度=浓度 $\times 10$ 。

1.3 统计学分析

数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X}\pm S$)表示,采用SPSS13.0统计软件统计分析。两组间比较采用t-检验, $P<0.05$ 表示有显著性差异, $P<0.01$ 表示有非常显著性差异。

2 结果

2.1 大鼠的体重及肝指数

实验第三周末,高脂组体重显著高于对照组($P<0.05$)和高脂运动组($P<0.05$)。实验七周末,高脂组大鼠体重显著高于高脂运动组($P<0.05$),与对照组无显著性变化($P>0.05$)(表1)。实验七周末,高脂组大鼠肝指数显著高于对照组($P<0.01$)和高脂运动组($P<0.05$);高脂运动组显著高于对照组($P<0.05$)(表1)。

2.2 大鼠肝形态结构及病理学改变

实验三周末正常组大鼠肝脏呈紫红色,边缘锐利,切面光洁,与周围无粘连;光镜下观察正常对照组肝小叶结构完整,肝索排列整齐有序,汇管区结构清晰可见,肝细胞中央有大而圆的核,肝细胞呈多边形,围绕中央静脉呈放射状,细胞质均匀,胞浆呈均匀一致的红染(图1)。高脂组大鼠肝脏体积明显增大,色泽暗黄,被膜紧张,边缘圆钝(其中一只大鼠肝组织与周

表 1 大鼠体重、肝湿重、肝指数变化
Tabel 1 Changes of Rat Weight, Liver Weight, Liver Index

分组 Group	数量 Num	体重 (g) Weight		肝湿重(g) Liver Weight	肝脏指数(%) Liver Index
		三周	七周		
		3th Week	7th Week		
N	8	193.5± 24.1	271.7± 29.9	6.86± 1.44	2.43± 0.36
H	8	216.7± 16.4*	302.8± 33.5	10.05± 1.63**	3.30± 0.32**
HE	8	197.0± 8.6#	265.5± 13.3#	7.86± 1.17##	2.90± 0.37**

注 *:与对照组相比, * P<0.05 ** P<0.01;与高脂组相比, # P<0.05 ## P<0.01。
Note*: compare to the control group, * P<0.05 ** P<0.01;compare to the high fat group, # P<0.05 ## P<0.01.

围组织粘连),病理切片显示肝脏有脂肪积聚,肝小叶结构不清,肝窦界限不清,汇管区结构模糊,肝细胞肿胀,胞浆疏松,出现大量大小不一的脂滴,肝细胞出现脂肪空泡变(图 2、3)。实

验七周末对照组结构无异常改变(图 4),高脂组肝小叶结构仍模糊,肝窦界限不清,汇管区结构模糊,肝细胞肿胀,仍有少量空泡样改变(图 5)。高脂运动组肝细胞空泡消失(图 6)。

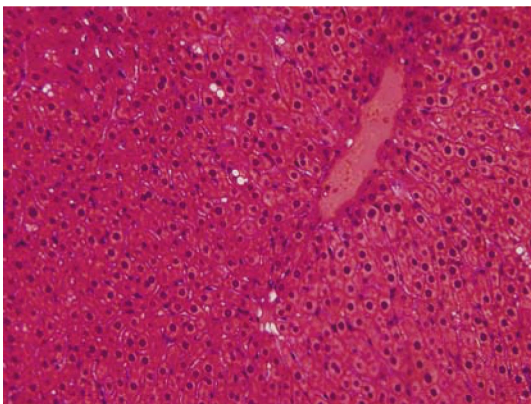


图 1 脂肪肝三周对照组 HE 染色× 40
Fig.1 Histology of the control fatty liver at the third week with H&E × 40

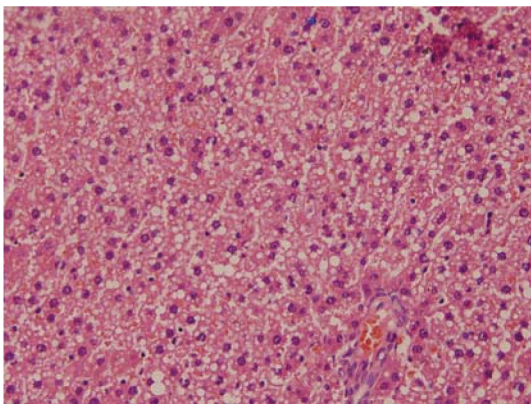


图 2 脂肪肝三周高脂组 HE 染色× 40
Fig.2 Histology of the HFD fatty liver at the third week with H&E × 40

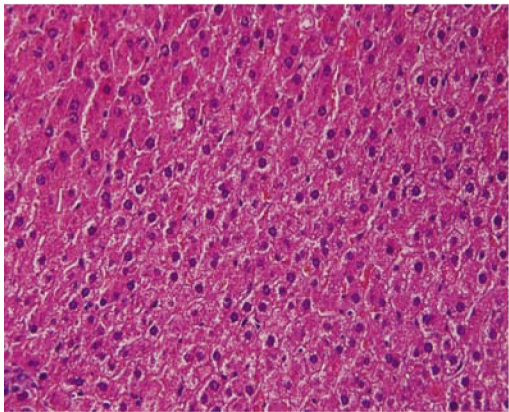


图 3 脂肪肝三周高脂运动 HE 染色× 40
Fig.3 Histology of the HFD and Exercise fatty liver at third week with H&E × 40

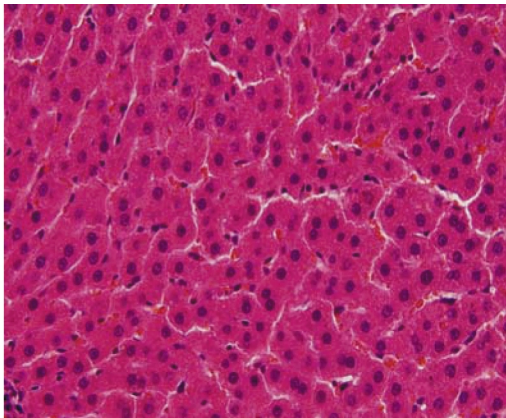


图 4 脂肪肝七周对照组 HE 染色× 40
Fig.4 Histology of the control fatty liver at the seventh week with H&E × 40

2.3 大鼠血清生化指标

2.3.1 血浆总胆固醇(TC)、三油甘脂(TG)含量 实验第三周末,高脂组和高脂运动组血浆 TC 含量显著高于对照组 (P<0.01);高脂组和高脂运动组血浆 TG 显著高于对照组 (P<0.01);实验七周末,高脂运动组 TC 与对照组无显著性变化。高脂组 TG 显著高于对照组(P<0.01)和高脂运动组(P<0.01);高脂运动

组 TG 与对照组无显著性变化(表 2)

2.3.2 血浆丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)含量 高脂组 MDA 显著高于对照组(P<0.01)和高脂运动组(P<0.01);高脂运动组显著高于对照组(P<0.05)。高脂组 SOD 显著低于对照组(P<0.01)和高脂运动组(P<0.01);高脂运动组显著低于对照组 (P<0.05)。高脂组和高脂运动组

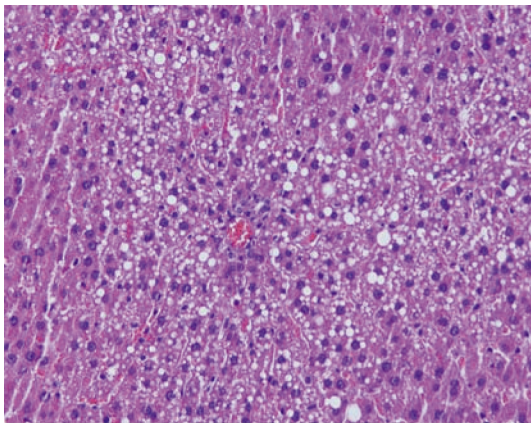


图 5 脂肪肝七周高脂组 HE 染色× 40

Fig.5 Histology of the HFD fatty liver at the seventh week with H&E × 40

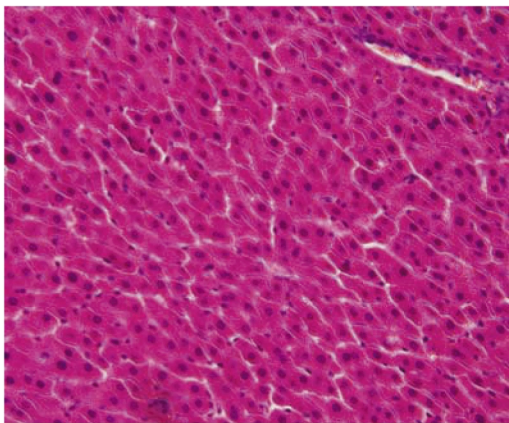


图 6 脂肪肝七周高脂运动 HE 染× 40

Fig.6 Histology of the HFD and Exercise fatty liver at the seventh week with H&E × 40

表 2 大鼠血浆 TC、TG 含量变化
Tabel 2 Changes of Rat Plasma TC and TG

分组 Group	数量 Num	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)	
		三周 3 th week	七周 7 th week	三周 3 th week	七周 7 th week
N	8	1.28± 0.19	1.27± 0.20	0.24± 0.05	0.25± 0.09
H	8	3.82± 0.68**	1.58± 0.25*	1.13± 0.43**	0.56± 0.13**
HE	8	3.74± 0.51**	1.14± 0.14 ^{##}	0.79± 0.14**	0.26± 0.05 ^{##}

注 *:与对照组相比, * P<0.05 ** P<0.01;与高脂组相比, # P<0.05 ## P<0.01。
Note*: Compare to the control group, * P<0.05 ** P<0.01;compare to the high fat group, # P<0.05 ## P<0.01.

ALT 含量显著高于对照组(P<0.01);高脂组与高脂运动组无显著性变化(P>0.05)(表 3)。

2.4 大鼠肝脏组织 PPARα mRNA 表达水平

实验末,高脂组 PPARα mRNA 表达显著低于对照组(P<0.05)和高脂运动组(P<0.01);高脂运动组显著高于对照组(P<0.01)(表 4)。

3 讨论

肝脏在脂类的消化、吸收、分解、合成及运输等过程中均起重要作用,任一环节发生改变都可使脂肪在肝脏过量堆积,引发脂肪肝。长期的高脂饮食是引发肝细胞脂肪变性的最重要因素^[5]。本实验采用脂肪乳灌胃诱导脂肪肝模型建立,该高脂饮食

表 3 大鼠血浆 MDA、SOD、ALT 含量变化
Tabel 3 Changes of Rat Plasma MDA,SOD and ALT

分组 Group	数量 Num	MDA (nmol/ml)	SOD (U·mL ⁻¹)	ALT (U·L ⁻¹)
N	8	5.1± 0.83	100.77± 9.33	41.3± 5.70
H	8	9.2± 1.67**	60.86± 9.04**	87.4± 24.4**
HE	8	6.4± 1.36 ^{##} *	89.04± 12.12 ^{##} *	68.0± 16.2**

注 *:与对照组相比, * P<0.05 ** P<0.01;与高脂组相比, # P<0.05 ## P<0.01。
Note*: Compare to the control group, * P<0.05 ** P<0.01;compare to the high fat group, # P<0.05 ## P<0.01.

表 4 大鼠肝细胞 PPARα mRNA 表达
Tabel 4 PPARα Expression mRNA in Rat Hepatocyte

分 组 Group	数量 Num	肝细胞 PPARα mRNA PPARα mRNA
N	8	0.43± 0.04
H	8	0.29± 0.01*
HE	8	0.97± 0.10 ^{***}

注 *:与对照组相比, * P<0.05 ** P<0.01;与高脂组相比, # P<0.05 ## P<0.01。
Note*: Compare to the control group, * P<0.05 ** P<0.01;compare to the high fat group, # P<0.05 ## P<0.01.

诱发的大鼠脂肪肝模型与人类因膳食结构改变而形成的脂肪肝病变非常相似。经过三周的脂肪乳灌胃,模型组大鼠肝脏体积增大,包膜紧张,边缘变钝,表面油腻,肝组织病理学观察,肝细胞肿胀,胞体变大,胞浆疏松,出现大小不一的脂滴,肝小叶结构模糊,肝窦界限不清,脂变细胞出现在肝小叶中央静脉周围,同时与对照组 TC(1.28 ± 0.19)、TG(0.24 ± 0.05)相比高脂组 TC(3.82 ± 0.68)、TG(1.13 ± 0.43)明显升高。参照非酒精性脂肪肝诊断标准,高脂组的脂肪肝模型建模成功^[67]。

1990年 Isseemann 等首次发现了一种新的甾类激素受体,它能被一类脂肪酸样化合物 - 过氧化物酶体增殖剂激活,被命名为过氧化物酶体增殖剂激活受体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor, PPAR)^[1],是配体活化的受体超家族,包括三种亚型即 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR β/δ 。PPAR 与配体结合后,与顺式维甲酸受体(RXR)形成异二聚体。PPAR/RXR 异二聚体通过与靶基因上游的过氧化物酶增殖物反应元件(PPRE)结合从而发挥转录调控作用。许多与糖脂代谢有关的基因编码蛋白,如载脂蛋白 A II (Apolipoprotein A II, ApoA II),脂蛋白脂酶(Lipoprotein lipase, LPL)等,都有 PPRE 的存在。因此,PPAR 参与脂质代谢的调节^[8]。

非酒精性脂肪肝与血脂之间关系密切,据调查 20%-90% 的 NAFL 患者合并高脂血症。研究认为,NAFLD 的血脂升高主要是以单纯的甘油三酯或甘油三酯和总胆固醇升高为主,而且高水平的 TG 被认为是 NAFLD 的独立危险因素。本实验通过对 NAFL 大鼠的研究发现,与正常组相比,高脂组大鼠血浆 TC、TG 明显增高,而高脂组 PPAR α mRNA 表达(0.29 ± 0.01)较正常组 (0.43 ± 0.04) 明显下降,提示血脂代谢紊乱可能与 PPAR α 的功能状态有关。现已证实 PPAR-RXR 异二聚体能与 LPL 启动子附近一序列元件结合,PPAR α 激动剂通过 PPAR-RXR 异二聚体介导对 LPL 的作用^[9]。实验证明 PPAR α 激动剂能降低大鼠体内 ApoCIII 的分泌,增加 ApoCII 的分泌^[10]。而 ApoCII 是 LPL 的激活剂,ApoCIII 能抑制 LPL 的活性。综上所述 PPAR α 对血脂代谢,尤其是降低血中甘油三酯水平,具有重要作用。

血液中 ALT 增高是肝功能受到损害的间接表现,是判定肝功能损害的指标之一。ALT 升高与有非酒精性脂肪肝密切相关^[11]。本实验结果显示高脂组大鼠血 ALT 非常显著性高于对照组,同时反映大鼠抗氧化能力指标 SOD 高脂组非常显著的低于对照组;而脂质过氧化的产物 MDA 高脂组非常显著的高于对照组,提示高脂组的肝功能低于对照组。同时结果显示高脂组肝细胞 PPAR α mRNA 的表达显著低于对照组,提示 PPAR α 的低表达或功能异常可能是引起肝脏脂肪变性乃至炎症变化的原因之一。

PPAR α 活化对控制 NAFL 的发生发展是有益的,它通过调节肝细胞对脂质成分的摄取、氧化、合成、酯化和转运等各个代谢环节而促进肝脏脂质代谢的正常进行^[12]。PPAR α 基因表达受抑,可引起一系列与脂质代谢有关的蛋白质和酶基因的转录水平降低,使脂肪酸在肝脏氧化减少,脂蛋白合成代谢发生障碍,导致脂质在肝脏沉积,从而加速脂肪肝的发生发展^[13]。其机制可能是:PPAR α 可增加肝脏脂蛋白脂肪酶的活性,介导极低密度脂蛋白(VLDL)分解,降低 VLDL,使 TG 分解^[14];增加肝脏

编码过氧化物酶体、线粒体及细胞色素 P450 中某些脂肪酸代谢酶的基因转录(如肉毒碱脂酰辅酶 A 转移酶、肝脏特异性肉毒碱棕榈酰转移酶 I、脂酰基辅酶 A 氧化酶等),促进脂肪分解,增强 β 氧化^[15];通过调节脂联素来改善胰岛素敏感性,增加脂肪酸分解^[16];此外,PPAR α 还可以通过诱导 CD36、脂肪酸结合蛋白 1、载脂蛋白 A 等基因的转录活化^[17],来增加脂质转运。

运动可以增加 PPAR α mRNA 表达,Horowitz 等对此进行了研究^[18]发现,有氧运动使骨骼肌内 PPAR α 及其靶酶中链酰基辅酶 A 脱氢酶 (Medium chain acyl CoA dehydrogenase, MCAD)、极长链酰基辅酶 A 脱氢酶(Very long chain acyl CoA dehydrogenase, VLCAD)的水平增加了一倍,通过激活 PPAR α 增加机体非血浆脂肪酸的利用。Jeong 等也发现游泳可以通过激活骨骼肌中的 PPAR α 来预防卵巢切除所引起的肥胖^[19]。运动锻炼开始时间、强度及量的不同,使得运动对脂肪肝的改善作用尚存在争议。本实验为了使运动锻炼能够产生的更好的效应,运动锻炼在诱导脂肪肝的同时开始实施;国内外资料显示,规则中等运动强度的有氧运动对大鼠血脂代谢有益^[20],故本试验中采用了中强度运动即 90 分钟有氧游泳运动。本实验结果显示,运动增加 NAFL 大鼠肝细胞 PPAR α mRNA 的表达;高脂组大鼠肝细胞 PPAR α mRNA (0.29 ± 0.01) 显著低对照组 (0.43 ± 0.04);运动后,PPAR α mRNA 表达明显增加,与高脂组比有非常显著性差异($P < 0.01$)。这是由于运动使游离脂肪酸增加,游离脂肪酸及其衍生物是 PPAR α 的有效配体,可以激活其表达^[21],从而使肝脏内 PPAR α mRNA 的表达升高。提示运动可能通过上调 PPAR α mRNA 表达以促进脏器内脂肪的运用,增加脂肪酸氧化改善肝细胞脂肪变性。

4 结论

PPAR α mRNA 表达在 NAFL 大鼠肝细胞中呈下降趋势,PPAR α 基因表达的下调可能与 NAFL 的形成有关。运动可以上调 PPAR α mRNA 表达来促进脂肪酸氧化、降低血脂,从而有效预防肝细胞脂肪变性。

参考文献(References)

- [1] 李秀丽,王蒙.非酒精性脂肪肝发病机制的研究进展[J].时珍国医国药,2010,21(10):2647-2648
Li Xiu-li,Wang Meng. The Development of mechanism for NAFLD [J]. LishiZhen Medicine And Mareria Medica Research, 2010, 21(10): 2647-2648
- [2] 常珊珊,徐济良.非酒精性脂肪肝发病相关因子的机制研究新进展[J].南通大学学报(医学版),2013,33(1):56-59
Chang Shan-Shan, Xu Liang. The current research progress of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Journal of Nantong University(Medical Sciences), 2013, 33(1):56-59
- [3] 彭丽红,阳学风. PPAR 与脂代谢及脂肪肝的关系[J]. 南华大学学报(医学版),2006,34(5):673-676
Peng Li-hong, Yang Xue-feng. The relationship between PPAR, lipid metabolism and NAFLD [J]. Journal of Nanhua University(Medical Edition), 2006, 34(5):673-676
- [4] 杨坤,孔华丽,黄正明.脂肪肝动物实验模型的方法学研究进展[J].解放军药学报,2005,21(5):374-376
Yang Kun, Kong Hua-li, Huang Zheng-ming. The advance of appoa-

- ch with fatty liver animal model [J]. Pharm J Chin PLA. 2005, 21(5): 374-376
- [5] Sherif S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity[J]. Nutrition in Clinical Practice, 2007, 22(1): 1-10
- [6] Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management[J]. Hepatology, 2009, 49(1): 306-317
- [7] 黄红革, 宗彦宏, 赵晓云. 非酒精性脂肪肝生化指标分析[J]. 河北医药, 2013, 35(7): 1001-1002
Huang Hong-ge, Zong Yan-hong, Zhao Xiao-yun. Biochemical index analysis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hebei Medical Journal, 2013, 35(7): 1001-1002
- [8] 黎瑶, 童南伟. 过氧化物酶增殖物激活受体 α 与脂代谢[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(2): 159-160
Li Yao, Tong Nan-wei. Peroxisome-proliferator-activated receptor- α with lipid metabolism[J]. Chin J Diabetes, 2005, 13(2): 159-160
- [9] Li L, Beauchamp MC, Renier G. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma agonists upregulate human macrophage lipoprotein lipase expression[J]. Atherosclerosis, 2002, 165(1): 101-110
- [10] Minnich A, Tian N, Byan L, et al. A potent PPAR α agonist stimulates mitochondrial fatty acid beta-oxidation in liver and skeletal muscle [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 280(2): 270-279
- [11] Yoosoo Chang, Seungho Ryu, Eunju Sung, et al. Higher Concentrations of Alanine Aminotransferase within the Reference Interval Predict. Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. Clinical Chemistry, 2007, 53(4): 686-692
- [12] Adegat E, Adem A, Hasan MY, et al. Medicinal chemistry and actions of dual and pan PPAR modulators[J]. Open Med Chem J, 2011, 5(2): 93-98
- [13] Wan CW, Wong CN, Pin WK, et al. Chlorogenic acid exhibits cholesterol lowering and fatty liver attenuating properties by up-regulating the gene expression of PPAR- α in hypercholesterolemic rats induced with a high-cholesterol diet[J]. Phytother Res, 2013, 27(4): 545-551
- [14] Mandrup S, Lane MD. Regulating adipogenesis [J]. J Biol Chem, 1997, 272(28): 53-67
- [15] Savas U, Machemer DE, Hsu MH, et al. Opposing roles of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and growth hormone in the regulation of CYP4A11 expression in a transgenic mouse model [J]. J Biol Chem, 2009, 284(24): 16541-16552
- [16] Monsalve FA, Pyrasani RD, Delgado-Lopez F, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases[J]. Mediators Inflamm, 2013, 43(2): 549-627
- [17] Alejandra V. Contreras, Nimbe Torres, Armando R. Tovar. PPAR- α as a Key Nutritional and Environmental Sensor for Metabolic Adaptation[J]. American Society for Nutrition, 2013, 4(2): 439-452
- [18] Horowitz JF, Leone TC, Feng WQ, et al. Effect of endurance training on lipid metabolism in women: a Potential role for PPAR α in the metabolic response to training[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000, 279(34): E348-355
- [19] Jeong S, Yoon M. Swimming's prevention of ovariectomy-induced obesity through activation of skeletal-muscle PPAR α [J]. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2012, 22(1): 1-10
- [20] 史仍飞, 袁海平, 刘学, 等. 不同强度运动对大鼠脂质代谢的影响及机理探讨[J]. 中国运动医学杂志, 2003, 22(5): 509-510
Shi Reng-fei, Yuan Hai-ping, Liu Xue, et al. Different intensity exercise influence on lipid metabolism in rats and its mechanism[J]. Chin J Sports Med, 2003, 22(5): 509-510
- [21] 张玥, 姜宁, 苏丽, 等. PPAR α 与运动改善脂质代谢的关系[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(6): 495-504
Zhang Yue, Jiang Ning, Su Li. PPAR α in the process of exercises improving lipid metabolism [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2008, 23(6): 495-498
- (上接第 1885 页)
- [11] Bhavsar MS, Vora HB, Khiria LS, et al. Portal hypertension: effect of early splenic artery ligation on platelets count during splenectomy[J]. Saudi J Gastroenterol, 2012, 18(6): 380-383
- [12] Lu YF, Li XQ, Han XY, et al. Peripheral blood cell variations in cirrhotic portal hypertension patients with hypersplenism[J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6(8): 663-666
- [13] Makdissi FF, Herman P, Pugliese V, et al. Long-term results of esophagogastric devascularization and splenectomy associated with endoscopic treatment in schistosomal portal hypertension[J]. World J Surg, 2010, 34(11): 2682-2688
- [14] Liu Y, Li Y, Ma J, et al. A modified Hassab's operation for portal hypertension: experience with 562 cases [J]. J Surg Res, 2013, 185(1): 463-468
- [15] Bhavsar MS, Vora HB, Khiria LS, et al. Portal hypertension: effect of early splenic artery ligation on platelets count during splenectomy[J]. Saudi J Gastroenterol, 2012, 18(6): 380-383
- [16] Zhou J, Wu Z, Wu J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus laparoscopic splenectomy (LS) plus preoperative endoscopic varices ligation (EVL) in the treatment of recurrent variceal bleeding[J]. Surg Endosc, 2013, 27(8): 2712-2720
- [17] Liao X, An Cheng JY, Zhou QJ, et al. Therapeutic effect of autologous bone marrow-derived liver stem cells transplantation in hepatitis B virus-induced liver cirrhosis [J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60(123): 406-409
- [18] Zhao S, Lv T, Gong G, et al. Outcome of laparoscopic splenectomy with sandwich treatment including pericardial devascularization and limited portacaval shunt for portal hypertension due to liver cirrhosis [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2013, 23(1): 43-47
- [19] Xin Z, Qingguang L, Yingmin Y. Total laparoscopic versus open splenectomy and esophagogastric devascularization in the management of portal hypertension: a comparative study[J]. Dig Surg, 2009, 26(6): 499-505
- [20] Wang Y, Zhan X, Zhu Y, et al. Laparoscopic splenectomy in portal hypertension: a single-surgeon 13-year experience [J]. Surg Endosc, 2010, 24(5): 1164-1169