

DOI: 10.13376/j.cblls/2023049

文章编号: 1004-0374(2023)03-0405-10

运动与二甲双胍调节肝脏脂代谢的作用机制研究进展

张媛^{1,2*}, 刘小玮¹, 袁馨梦¹, 项梦奇¹, 刘宇婷¹

(1 南京体育学院运动健康学院, 南京 210014; 2 上海交通大学系统生物医学研究院, 上海 200240)

摘要: 肝脏脂代谢紊乱与2型糖尿病、肥胖症、心血管疾病等多种慢性病密切相关。运动与二甲双胍均可通过作用于不同组织器官调节机体脂代谢, 是防治脂代谢异常相关疾病的有效手段。运动可减少肝脏脂质摄入与分泌、降低脂质合成、促进脂肪酸分解, 二甲双胍可抑制肝脏糖异生及脂质合成, 达到控糖减脂的作用。两者在激活 AMPK 信号通路、促进肝脏因子分泌方面表现为协同效应, 而对线粒体复合物 I 活性的调节却表现为拮抗效应, 两者联合作用于肝脏脂代谢的分子机制有待进一步研究。该文基于运动与二甲双胍调控肝脏脂代谢的生物学机制进行综述, 为慢病预防和治疗提供新的思路与策略。

关键词: 运动; 二甲双胍; 肝脏; 脂代谢

中图分类号: Q493.5; G804.7 **文献标志码:** A

Research progress on the mechanism of exercise and metformin in regulating liver lipid metabolism

ZHANG Yuan^{1,2*}, LIU Xiao-Wei¹, YUAN Xin-Meng¹, XIANG Meng-Qi¹, LIU Yu-Ting¹

(1 College of Sports and Health, Nanjing Sports Institute, Nanjing 210014, China;

2 Shanghai Center for Systems Biomedicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract: Abnormal liver lipid metabolism is closely related to many chronic diseases, such as type 2 diabetes, obesity and cardiovascular diseases. Both exercise and metformin can regulate lipid metabolism by acting on different tissues and organs, which are effective methods for the treatment of chronic metabolic diseases that related to liver lipid metabolism disorder. Exercise has been reported to decrease lipid intake and output, reduce lipid synthesis and promote fatty acid oxidation in liver, and metformin is effective at controlling glycolipid metabolism by inhibiting hepatic gluconeogenesis and lipid synthesis. They have synergistic effects in activating AMPK signaling pathway and promoting hepatokines secretion, while they show antagonistic effects in regulating mitochondrial complex I activity. Thus, the molecular mechanism of their combined effects on hepatic lipid metabolism needs to be further studied. The present article reviews the main mechanisms of exercise and metformin in regulating liver lipid metabolism, providing new ideas and strategies for the prevention and treatment of chronic metabolic diseases.

Key words: exercise; metformin; liver; lipid metabolism

近年来, 随着人们生活水平的提高, 高脂饮食与低身体活动量导致慢性代谢病的发病率逐年攀

升。肝脏脂代谢对维持血脂水平以及全身的能量平衡具有重要意义, 脂代谢紊乱可导致血脂水平增高、

收稿日期: 2022-08-05; 修回日期: 2022-11-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(32000839); 江苏省科技厅基础研究计划(自然科学基金)面上项目(BK20191473); 江苏省高校“青蓝工程”资助; 中国博士后基金项目(2018M641990); 江苏省研究生研究与创新项目(KYCX21_1981, KYCX22-2247, KYCX22-2256)

*通信作者: E-mail: njtyzy@163.com; Tel: 13851820593

肝脏脂质积累、脂肪异位堆积等机体脂代谢异常现象,是肥胖、糖尿病(diabetes mellitus, DM)、非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)等多种慢性疾病的危险因素^[1-4]。据统计,2011年我国成人超重及肥胖发病率高达42.3%^[5],2016年我国NAFLD患者达2.4633亿^[6],至2018年,我国糖尿病患者达1.1亿^[7],而心血管病患者达2.9亿^[8],且各种慢病发病率呈逐年上升趋势。慢性代谢性疾病的高发趋势对人们的健康造成严重的威胁,同时加重社会医疗负担。

运动与二甲双胍均可通过作用于不同的组织器官调节脂代谢,并应用于多种代谢综合征相关疾病的治疗^[9-10]。运动作为无副作用、低成本、易于被接受的治疗方式,能有效减少肝脏脂质含量,降低血脂水平,改善肝脏脂代谢^[11-12]。二甲双胍是治疗糖尿病的一线药物,随着人们对该药物的不断研究发现,除降糖作用外,其还具有抗炎、抗癌、防衰老、减脂、减体重等多种功效,一度被人们称为“神药”^[13-14]。据报道,二甲双胍也可作用于肝脏,调控肝细胞脂质的合成与分解,减少脂质积累^[15-16]。鉴于运动与二甲双胍均是改善肝脏脂代谢经济且有效的方式,本文对国内外近年来报道两者对肝脏脂代谢影响的相关研究进行综述,旨在探究肝脏中两者改善脂代谢的分子机制,阐明存在的共同途径,为治疗慢性代谢病提供理论依据。

1 肝脏脂代谢与常见慢性疾病

肝脏是调控脂质代谢的重要枢纽,参与脂质的合成以及血脂稳态的调节。肝脏脂代谢异常可导致诸多慢性代谢病的发生,威胁人们的健康与生命。NAFLD是由肝脏脂代谢紊乱引起肝脏脂质堆积的常见慢性肝病,患者的初始阶段表现为单纯的肝脏脂肪积累,后期则转变成为非酒精性脂肪肝炎,晚期患肝硬化和肝癌的风险提高^[1]。其次,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的发病机制尚不清楚,诸多研究证实,高脂饮食与低身体活动量造成的肝脏脂代谢紊乱是导致T2DM的主要原因^[1]。T2DM与NAFLD存在着密切的联系,据筛选调查发现,约70%的T2DM患者同时患有NAFLD^[17],T2DM易出现NAFLD、肝硬化与肝癌等并发症^[18]。在病理方面,两种疾病不但均出现肝脏脂代谢紊乱,还共同存在胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)。血清高浓度的胰岛素和IR是T2DM重要的病理特征,

其中IR也与NAFLD高度相关^[19]。研究表明,在糖尿病进展中,在IR作用下,胰岛素对肝糖输出的抑制能力降低,使游离脂肪酸(free fat acid, FFA)通量增加以及产生更多的三酰甘油,易诱导NAFLD的发生发展^[20]。此外,越来越多的研究证实NAFLD与心血管疾病患病风险之间也具有强烈相关性,并独立于糖尿病、高血压和肥胖等疾病因素,其可能直接参与CVD的发病^[21-22]。

2 运动对肝脏脂代谢的调节作用

2.1 运动对肝脏脂质摄入的影响

肝脏摄入的脂肪酸主要来自脂肪组织和血液中甘油三酯(triglyceride, TG)的水解。大部分脂肪酸需借助脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP)、脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, FAT/CD36)跨膜进入肝细胞,其余可经细胞扩散作用进入。研究表明,运动可通过降低肝脏FAT/CD36的表达与含量,抑制脂肪酸的摄入。如Linden等^[23]研究表明,运动能够降低肝脏FAT/CD36含量使肝脏对脂质的摄入减少,从而缓解肝脏脂质积累和脂肪变性。Kawanishi等^[24]研究发现,非酒精性脂肪肝炎小鼠跑步运动16周后肝脏FAT/CD36 mRNA水平降低。另一方面,血液中的胆固醇能够通过内吞作用被肝细胞摄取,该过程需要位于细胞膜上的低密度脂蛋白受体相关蛋白1(low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)的介导。研究表明,长期有氧运动可以抑制肝细胞LRP1的表达,从而降低肝脏对胆固醇的摄入^[25]。

2.2 运动对肝脏脂质代谢的影响

肝脏脂质代谢包括脂质的分解与合成,TG与脂肪酸的分解可为肝细胞提供能量,而在肝细胞中也可以进行TG与脂肪酸的从头合成。肝细胞内TG的分解在脂滴中进行,TG在甘油三酯脂肪酶、激素敏感性脂肪酶和单酰甘油脂肪酶的作用下最终生成甘油并释放脂肪酸^[26]。脂肪酸需经线粒体膜上肉碱软脂酰转移酶(carnitine palmitoyltransferase, CPT)的催化完成进入线粒体的跨膜转运,最终进行 β 氧化。运动可上调肝细胞内过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)- α 或PPAR- γ 水平,提高线粒体外膜CPT-1含量,促进脂肪酸分解^[27-28]。脂肪酸的分解在线粒体内进行,分解速率与线粒体活性密切相关。PPAR- γ 辅助活化因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator, PGC-1 α)可通过增加细胞内线粒体数目

并提高线粒体复合物 I、细胞色素 C 等线粒体蛋白含量促进线粒体生物发生。有研究报道, 运动可诱导 PGC-1 α 的表达, 提高线粒体活性, 促进脂肪酸氧化, 减少脂质积累^[29-30]。

肝脏是从头合成 TG 的主要器官, 合成过程中需要乙酰 CoA 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FAS)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-coenzyme A desaturase 1, SCD1) 等多种酶的参与。运动可通过多种途径抑制肝脏脂质合成, 其中提高 AMP 激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 在肝脏的表达与活性是最主要的途径。研究表明, 运动对 AMPK 的激活可抑制 ACC 活性, 使肝脏脂肪酸合成减少、TG 含量下降^[31-33]。固醇调节元件结合蛋白 -1 (sterol regulatory element protein-1, SREBP-1) 是增加 ACC、FAS、SCD1 表达, 调控脂肪酸合成的重要蛋白^[34]。运动可通过抑制肝脏 SREBP-1 活性调节脂肪酸合成, 有研究报道, 运动后肝脏 SREBP-1 水平降低且脂质合成减少^[35]。有研究指出, 运动增加肝脏中成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 的表达也能抑制 SREBP-1 活性, 减少脂肪酸的合成^[36-37]。此外, 碳水化合物反应元件结合蛋白 (carbohydrate response element binding protein, ChREBP) 具有促进 ACC、FAS 与 SCD1 表达的作用^[38], 运动也可通过减少肝脏 ChREBP 含量抑制 TG 合成^[39]。

2.3 运动对肝脏脂质分泌的影响

在肝脏中, TG 与载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo)、胆固醇以及磷脂在细胞内质网上组装成极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 并释放入血。有研究报道, 运动可减少肝脏 VLDL-ApoB 和 VLDL-TG 的分泌使血液 VLDL 总量减少^[40-41]。研究表明, 运动抑制肝脏 VLDL 的分泌主要是由于运动减少了肝脏 TG 含量而造成 VLDL 合成底物不足^[42]。另一方面, 在 VLDL 装配过程中, 微粒体三酰甘油转移蛋白 (MTP) 可将脂质转移至糙面内质网上与 ApoB100 结合, 是调控 VLDL 合成速率的重要蛋白。多项研究表明, 运动也可下调肝脏 MTP 的表达, 抑制肝脏 VLDL 分泌^[43-44]。

3 二甲双胍的控糖减脂作用

二甲双胍 (metformin) 是目前治疗糖尿病的一线口服降糖药物, 由 Werner 和 Bell 于 1922 首次合成, 1957 年在摩洛哥医学杂志上首次被报道具有降血糖治疗糖尿病的重要作用, 并于 1995 年作为降

糖药物在美国被批准上市^[45]。长期以来, 二甲双胍具有降糖效果良好、成本低、副作用小等优点, 因而成为世界范围内治疗 T2DM 首选的一线降糖药物, 并被纳入世界卫生组织基本药物清单。近年来二甲双胍在细胞中的作用机制备受关注, 大量文献报道其不仅具有降糖作用, 还具有减脂降体重的效果, 对肥胖、NAFLD、冠状动脉粥样硬化、多囊卵巢综合征、癌症等脂代谢紊乱相关疾病均存在治疗潜力^[2,46-47]。

3.1 抑制糖异生

二甲双胍抑制肝脏糖异生的作用已得到证实, 肝脏糖异生减少伴随脂肪酸分解提高, 这可能是二甲双胍缓解肝脏脂质沉积的原因之一^[48-49]。糖异生是甘油、乳酸等非糖物质转变为葡萄糖或糖原的过程, 哺乳动物的糖异生主要在肝脏进行, 其为肝糖输出的主要来源。二甲双胍抑制肝脏糖异生作用, 减少葡萄糖生成, 实现降糖效果。研究显示: 二甲双胍抑制线粒体复合物 I 活性, 使单磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP) 积累从而抑制环单磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的生成, 导致蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 活性降低, 最终抑制肝脏糖异生^[50]。另有研究证明, 二甲双胍可抑制线粒体甘油磷酸脱氢酶 (mitochondrial glycerol phosphatedehydrogenase, mGDP) 的活性, 改变肝细胞的氧化还原状态, 减少甘油和乳酸向葡萄糖的转化, 从而抑制糖异生^[48]。FGF21 是成纤维生长因子 FGF 家族成员之一, 主要由肝脏分泌, 是具有调控能量代谢作用的肝脏因子。近期研究发现, 在肝脏中, FGF21 能够降低磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)、葡萄糖 -6- 磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6pase) 两种糖异生相关酶的活性, 从而抑制糖异生^[51]。二甲双胍可上调肝脏 FGF21 的表达与分泌, 降低 PEPCK、G6pase 的活性, 抑制糖异生^[52]。因此, 二甲双胍通过以上各途径有效抑制糖异生水平, 控糖效果显著的同时对调节肝脏脂质沉积也具有积极作用。

3.2 抑制肝脏脂质合成

二甲双胍经肠道吸收后在肝脏中积累, 肝脏中二甲双胍浓度可比血液中浓度高 10 倍, 因此肝脏是二甲双胍作用的主要效应器官^[53]。T2DM 与肥胖常伴有肝脏脂代谢紊乱的发生, 诸多研究报道二甲双胍对肝细胞和血浆 TG 含量的调节机制, 发现二甲双胍可通过调节 AMPK/LXR α 信号通路抑制肝脏 ApoA5 合成, 显著降低肝脏 TG 含量^[54-55]。此外, 二

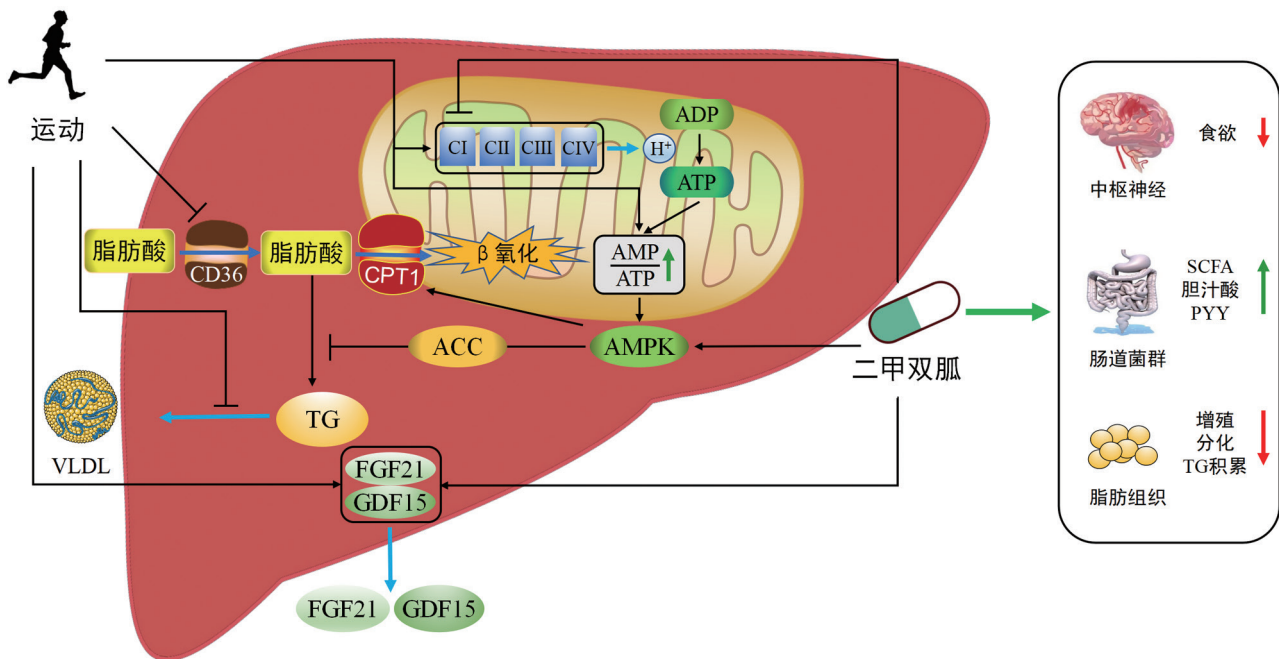
二甲双胍可通过激活 AMPK 下调 ACC 活性及 SCD1 表达水平,抑制肝脏脂质的从头合成,进而降低肝脏脂质合成水平,减少脂肪生成,减轻体重^[56]。ACC 活性受抑制也会造成细胞内丙二酰 CoA 含量减少,使线粒体 CPT-1 活性提高,因此二甲双胍激活 AMPK 的同时不仅可促进线粒体脂肪酸氧化过程,加快线粒体脂肪分解作用^[57],同时抑制脂质合成。除上述作用外,二甲双胍也可通过调控肝脏因子的表达水平影响肝脏脂代谢,研究表明,肥胖个体循环 GDF15 含量增高,其主要来自于肝脏、脂肪组织,高水平 GDF15 导致中枢系统脑细胞产生信号抑制食欲,因此 GDF15 可能在肥胖治疗中发挥潜在作用。Day 等^[58]研究发现,二甲双胍可通过激活 ATF-4/CHOP 促进大鼠肝细胞分泌 GDF15。此外,肝因子 FGF21 是另一个在胰岛素抵抗和 T2DM 中调节肝脏脂代谢的重要治疗靶点,研究表明,二甲双胍是肝脏 FGF21 表达的强力诱导剂,其对预防脂肪肝具有重要作用^[59]。

4 运动与二甲双胍的协同、拮抗效应及其对肝脏脂代谢的作用机制

运动和二甲双胍虽然均是国际糖尿病联盟推荐

治疗 T2DM 的一线干预手段,但两者联合对 2 型糖尿病的作用机制有待深入研究。一些研究表明运动与二甲双胍单独作用均可提高机体胰岛素敏感性、降低糖尿病风险^[60],两者结合可能具有协同效应,如 Ortega 等^[61]进行人体实验研究发现高强度间歇训练 (high intensity interval training, HIIT) 可显著降低服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者 72 h 内血糖峰值出现的次数。但多项研究发现运动与二甲双胍联合作用干预 T2DM 的效果差强人意,有假说认为二甲双胍通过氧化应激削弱了运动对胰岛素敏感性的增强作用。如 Erickson 等^[62]发现与运动或二甲双胍单独作用相比,急性运动结合二甲双胍治疗导致机体餐后葡萄糖摄取速率降低;Pilmark 等^[63]近期报道运动结合二甲双胍干预在改善 2 型糖尿病患者餐后血糖方面并不优于单独运动干预。

在肝脏组织中,运动与二甲双胍对肝脏脂代谢的影响具有各自的作用特点,同时两者还存在许多共同作用靶点,如均可激活 AMPK 信号通路、调节肝脏因子的表达与分泌、影响线粒体复合物 I 活性等(图 1)。对两者共同作用靶点的深入研究有望揭示两者联合作用干预肝脏脂代谢的分子机制,为防治肝脏脂代谢紊乱相关疾病提供新策略。



注: C I、II、III、IV: 线粒体复合物 I、II、III、IV; AMP: 单磷酸腺苷; ADP: 二磷酸腺苷; ATP: 三磷酸腺苷; H⁺: 质子; CD36: 脂肪酸转位酶; CPT1: 软脂酰转移酶1; ACC: 乙酰CoA羧化酶; AMPK: AMP激活蛋白激酶; VLDL: 极低密度脂蛋白; TG: 甘油三酯; FGF21: 成纤维细胞生长因子21; GDF15: 生长分化因子15; SCFA: 短链脂肪酸; PYY: 酪酪肽; TG: 甘油三酯

图1 运动与二甲双胍对肝脏脂代谢的影响

4.1 共同激活AMPK信号通路

AMPK 能够被运动或二甲双胍激活, 是运动与二甲双胍调控肝脏脂代谢的重要靶点, 也是两者发挥协同效应的主要作用机制。研究表明, 一次性或长期运动均能提高不同模型动物肝脏 AMPK 活性^[31,64]。运动对 AMPK 的激活作用在于运动使细胞中 ATP 的消耗增加, 导致 AMP/ATP 比值的增高, 造成 AMPK α 亚基上的 T172 位点磷酸化而激活。有研究认为, 运动后线粒体活性氧的生成增多是 AMPK 被激活的另一原因^[65-66]。二甲双胍激活肝脏 AMPK 的机制目前尚不明确, 有报道指出, 二甲双胍可直接使 AMPK 磷酸化^[67], 或通过抑制线粒体复合物 I, 降低细胞 AMP、ADP、ATP 水平, 显著提高 AMP/ATP 比值, 激活 AMPK^[68-69]。近期研究发现, 低剂量二甲双胍进入细胞后, 与溶酶体膜上 PEN2 结合, 其进一步与 ATP6AP1 相互作用, 抑制 v-ATPase 的活力, 从而激活溶酶体途径 AMPK 信号, 发挥生物学效应^[70]。肝脏中 AMPK 的磷酸化水平受二甲双胍给药剂量影响, Lu 等^[71]报道, 300 mg/kg/d 给药量的肝脏 AMPK 磷酸化水平显著高于 150 mg/kg/d 给药剂量。同样体外实验证明, 小鼠肝细胞在给予 0~2 mmol/L 递增剂量的二甲双胍后, AMPK 磷酸化水平随给药剂量递增而提高^[72]。

运动与二甲双胍均可通过激活 AMPK 调控肝脏脂代谢, 且运动结合二甲双胍对 AMPK 的激活可能比单独运动或使用二甲双胍更有效。运动与二甲双胍激活 AMPK 后, 可抑制 ACC 和 SREBP-1c 活性, 减少肝脏脂肪生成^[73], 也可通过上调 PGC-1 α 表达提高线粒体活性, 以及激活 ACC/CPT-1 信号通路促进脂肪酸分解^[74]。有研究报道, 对肌营养不良小鼠进行运动结合二甲双胍干预后, 其骨骼肌 AMPK 活性较单纯运动小鼠更高^[75]。而在肝脏中, 游泳运动结合二甲双胍治疗也可提高 AMPK 活化水平, 且效果优于单独使用二甲双胍^[76]。由此可提示: 运动与二甲双胍对激活 AMPK 途径可能存在协同效应, 两者在调节肝脏脂代谢方面的协同作用机制有待进一步研究。

4.2 两者均促进肝脏因子分泌

FGF21 与 GDF15 是两种具有调控能量代谢作用的肝脏因子, 运动与二甲双胍均可促进肝脏分泌 FGF21 与 GDF15 从而调节脂质代谢。FGF21 是成纤维细胞生长因子家族成员之一, 在不同组织中参与细胞分化、保护心肌和胰岛 β 细胞、神经-体液调节并调控能量代谢^[77-78], 其还可通过与脂肪组织

细胞表面 FGF 受体 1 (fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1) 及 KLB 受体相互作用, 调节脂肪氧化水平^[79]。GDF15 是转化生长因子 β 超家族的成员, 在肝脏、肾脏、小肠等组织中广泛表达, 具有抑制食欲、提高胰岛素敏感性和改善糖脂代谢的作用^[59, 80]。此外, 近期研究发现二甲双胍可提高受试者血液循环中 GDF15 的水平, 通过脑干组织中 GDNF 家族 α 样受体 (GDNF family α - like receptors, GFRAL) 减少食物摄入并降低体重, 证实二甲双胍在维持机体能量平衡与控制体重方面所发挥的重要作用^[81]。

运动与二甲双胍均可以促进肝脏分泌 FGF21 与 GDF15。一次性或长期不同形式的运动可增加肝脏 FGF21 表达, 使循环 FGF21 水平上升^[36-37]。二甲双胍也可以增加肝脏 FGF21 表达, 且表达量与摄入药物剂量有关^[60]。有报道指出, 运动与二甲双胍提高 FGF21 表达水平后, 通过抑制 SREBP-1 并上调 PGC-1 α , 使肝脏脂质合成减少、脂肪酸分解增加, 肝脏脂肪总量降低, 逆转肝脏脂肪变性^[36,82]。运动与二甲双胍也可促进肝脏 GDF15 的表达, 有研究报道, 一次性高强度运动可促进肝脏 GDF15 的表达, 增加循环 GDF15 的含量^[83-84]。二甲双胍可上调转录激活因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 和 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP) 的表达, 促进肝脏 GDF15 的分泌^[59]。GDF15 通过提高肝脏 PPAR- α 、PGC-1 α 、CPT-1 α 的表达促进脂肪酸分解, 缓解肥胖诱导的 NAFLD^[85]。因此, 运动与二甲双胍促进肝脏 FGF21 与 GDF15 的分泌也是调节肝脏脂代谢的途径之一, 而两者是否通过激活相同信号通路促进肝脏分泌 FGF21、GDF15 仍有待进一步研究。

4.3 对线粒体复合物 I 的拮抗作用

线粒体复合物 I 又称 NADH 脱氢酶, 是线粒体内膜上电子传递链 (ETC) 的组成成分之一, 参与 NADH/ NAD⁺ 循环传递质子。线粒体复合物 I 活性发生变化会改变呼吸链电子传递效率, 影响线粒体氧化呼吸功能。脂肪酸彻底氧化水解需要在线粒体中进行, 且与电子传递链及 ATP 生成过程密切相关, 因此线粒体复合物 I 的活性对脂肪酸水解具有重要的调控作用。研究表明, 运动能够提高骨骼肌、大脑等多种组织器官中线粒体复合物 I 的活性^[86-88]。在肝脏组织中, 8 周低、高负荷的有氧运动均可显著提高线粒体复合物 I 活性^[89]。另有研究报道, 8 周耐力训练使 NAFLD 大鼠肝脏线粒体复合物 I 活

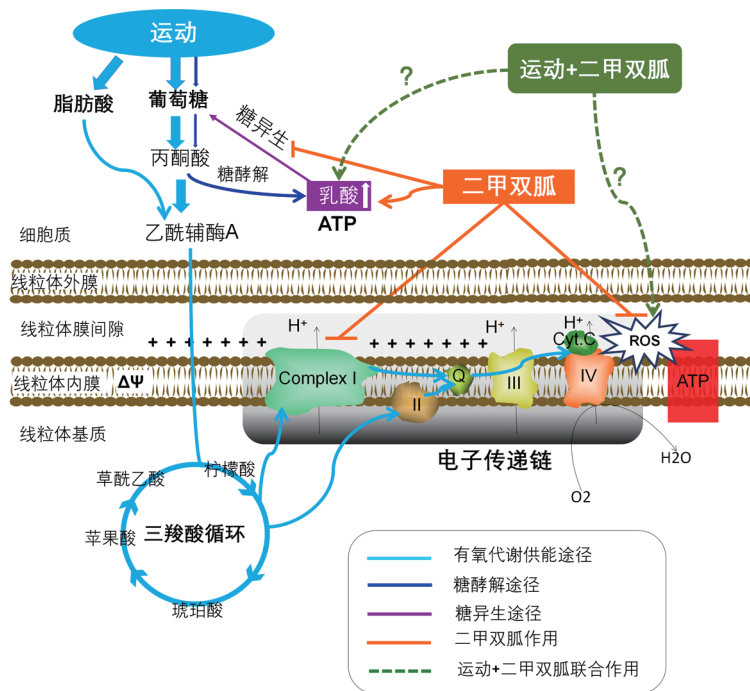
性提高的同时,大鼠血清 TG 含量下降、肝细胞脂肪空泡面积减小^[90],提示运动可能通过增强线粒体复合物 I 活性提高脂肪酸在线粒体内的水解速率。与运动作用相反,研究发现二甲双胍对人体、大鼠肝细胞线粒体复合物 I 活性具有抑制作用^[91-93]。二甲双胍进入线粒体并抑制线粒体复合物 I 的机制目前尚不明确,有研究认为,二甲双胍可直接抑制线粒体复合物 I 的活性,该作用与细胞所处环境中二甲双胍浓度有关^[94-95]。二甲双胍抑制肝脏线粒体复合物 I 活性,使 AMP/ATP 比值增高从而激活 AMPK,活化的 AMPK 信号通路进一步抑制脂肪合成关键基因,如 ACC、SREBP-1 等表达水平,减少肝脏脂质生成^[68]。

尽管运动与二甲双胍联合干预在降糖作用中是否存在叠加效应这一观点仍存在争议^[96-97],但两者对肝脏线粒体复合物 I 的拮抗作用,可能在促进肝脏脂质分解、抑制脂质生成过程中发挥重要作用。运动通过提高线粒体复合物 I 的活性加快脂肪酸水解速率,而二甲双胍则通过抑制线粒体复合物 I 活性激活 AMPK 信号通路从而抑制肝脏从头合成脂肪酸。如图 2 所示,运动时葡萄糖、脂肪酸经有氧代谢途径中的三羧酸循环生成大量 ATP,ETC 对氧气利用增多,导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS)

生成增加。此外,少量葡萄糖经糖酵解途径生成乳酸及少量 ATP。二甲双胍可抑制 ETC 中线粒体复合物 I 的活性,使 ATP 生成减少,同时降低 ETC 中因氧气利用增多而生成的 ROS。二甲双胍还能抑制糖异生,增加细胞乳酸水平。虽然运动与二甲双胍在 ATP 生成及调节 ROS 水平上具有拮抗作用,然而,这种拮抗作用或许可通过改变二甲双胍给药时间及有氧运动方式进行调整,最终使有氧运动作为优化二甲双胍治疗 T2DM 的一种手段^[98]。总之,运动联合二甲双胍对于肝脏线粒体复合物 I 活性的调控作用及其在参与改善脂代谢中的生物学机制有待进一步探究。

5 总结与展望

综上所述,运动可通过抑制肝脏脂质摄入、合成与分泌并促进脂质分解调节肝脏脂代谢。二甲双胍通过抑制肝脏糖异生及脂质合成作用控糖减脂。两者均可通过激活 AMPK、上调肝脏因子表达水平、调控线粒体复合物 I 活性改善肝脏脂代谢,两者对 2 型糖尿病的干预效果可因不同运动方式^[99]、运动强度^[100]、运动与服用二甲双胍的间隔时间^[98]存在差异,深入研究运动与二甲双胍的量效搭配以及两者对肝脏、肌肉、脂肪等不同组织的作用机制,将



注: ATP: 三磷酸腺苷; Q: 辅酶Q; H⁺: 质子; Cyt.C: 细胞色素C; Complex I、II、III、IV: 线粒体复合物 I、II、III、IV; ROS: 活性氧; ΔΨ: 线粒体膜电位

图2 运动与二甲双胍对线粒体物质代谢过程的影响

为防治与肝脏脂代谢异常相关的慢性病提供新的思路 and 策略。

[参 考 文 献]

- [1] Perla F, Prelati M, Lavorato M, et al. The role of lipid and lipoprotein metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Children*, 2017, 4: 1-14
- [2] Mazhar K. The future of nonalcoholic fatty liver disease treatment. *Med Clin North Am*, 2019, 103: 57-69
- [3] Aguilar-Ballester M, Herrero-Cervera A, Vinué Á, et al. Impact of cholesterol metabolism in immune cell function and atherosclerosis. *Nutrients*, 2020, 12: 2021
- [4] Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17: 484-95
- [5] Mi Y, Zhang B, Wang H, et al. Prevalence and secular trends in obesity among Chinese adults, 1991-2011. *Am J Prev Med*, 2015, 49: 661-9
- [6] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*, 2018, 69: 896-904
- [7] Ma RCW. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China. *Diabetologia*, 2018, 61: 1249-60
- [8] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告2018》概要. *中国循环杂志*, 2019, 34: 209-20
- [9] Lee J, Yesilkalan AE, Wynne JP, et al. Effective breast cancer combination therapy targeting BACH1 and mitochondrial metabolism. *Nature*, 2019, 568: 254-8
- [10] Malin SK, Stewart NR. Metformin may contribute to inter-individual variability for glycemic responses to exercise. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 519
- [11] Brouwers B, Hesselink MKC, Schrauwen P, et al. Effects of exercise training on intrahepatic lipid content in humans. *Diabetologia*, 2016, 59: 2068-79
- [12] Trefts E, Williams AS, Wasserman DH. Exercise and the regulation of hepatic metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 135: 203-25
- [13] Drzewoski J, Hanefeld M. The current and potential therapeutic use of metformin-the good old drug. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14: 122
- [14] Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss. *Curr Obes Rep*, 2019, 8: 156-64
- [15] Zhu X, Yan H, Xia M, et al. Metformin attenuates triglyceride accumulation in HepG2 cells through decreasing stearyl-coenzyme A desaturase 1 expression. *Lipids Health Dis*, 2018, 17: 114
- [16] Pinyopornpanish K, Leerapun A, Pinyopornpanish K, et al. Effects of metformin on hepatic steatosis in adults with nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: insights from the cellular to patient levels. *Gut Liver*, 2021, 15: 827-40
- [17] Kwok R, Choi KC, Wong GL, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*, 2016, 65: 1359-68
- [18] Leite NC. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 8377-92
- [19] Sargin M, Uygur Bayrami Li O, Sargin H, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Clin Gastroenterol*, 2003, 37: 399-402
- [20] 王乾, 赵家军. 糖尿病与非酒精性脂肪性肝病. *中国科学(生命科学)*, 2018, 48: 876-81
- [21] Nasiri-Ansari N, Androutsakos T, Flessa CM, et al. Endothelial cell dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a concise review. *Cells*, 2022, 11: 2511
- [22] Cazac GD, Lăcătușu CM, Mihai C, et al. New insights into non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: the liver-heart axis. *Life (Basel)*, 2022, 12: 1189
- [23] Linden MA, Fletcher JA, Morris EM, et al. Combining metformin and aerobic exercise training in the treatment of type 2 diabetes and NAFLD in OLETF rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306: E300-10
- [24] Kawanishi N, Mizokami T, Yada K, et al. Exercise training suppresses scavenger receptor CD36 expression in kupffer cells of nonalcoholic steatohepatitis model mice. *Physiol Rep*, 2018, 6: e13902
- [25] Ngo Sock ET, Chapados NA, Lavoie JM. LDL receptor and Pcsk9 transcripts are decreased in liver of ovariectomized rats: effects of exercise training. *Horm Metab Res*, 2014, 46: 550-5
- [26] Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride metabolism in the liver. *Compr Physiol*, 2017, 8: 1-8
- [27] Zheng F, Cai Y. Concurrent exercise improves insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease by upregulating PPAR- γ and genes involved in the β -oxidation of fatty acids in ApoE-KO mice fed a high-fat diet. *Lipids Health Dis*, 2019, 18: 6-8
- [28] 李良, 王晓静, 房华玉, 等. 不同运动方式诱导肥胖大鼠肝脏脂联素信号通路调控脂代谢的研究. *中国体育科技*, 2018, 54: 70-6
- [29] Wang Y, Nakajima T, Gonzalez FJ, et al. PPARs as metabolic regulators in the liver: lessons from liver-specific PPAR-null mice. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 2061
- [30] Oropeza D, Jouvet N, Bouyakdan K, et al. PGC-1 coactivators in β -cells regulate lipid metabolism and are essential for insulin secretion coupled to fatty acids. *Mol Metab*, 2015, 4: 811-22
- [31] Knudsen JG, Biensø RS, Hassing HA, et al. Exercise-induced regulation of key factors in substrate choice and gluconeogenesis in mouse liver. *Mol Cell Biochem*, 2015, 403: 209-17
- [32] Kalaki-Jouybari F, Shanaki M, Delfan M, et al. High-intensity interval training (HIIT) alleviated NAFLD feature via miR-122 induction in liver of high-fat high-fructose diet induced diabetic rats. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 126: 242-9
- [33] Yi X, Cao S, Chang B, et al. Effects of acute exercise and chronic exercise on the liver leptin-AMPK-ACC signaling pathway in rats with type 2 diabetes. *Diabetes Res*, 2013, 2013: 946432
- [34] Xiaoli AM, Song Z, Yang F. Lipogenic SREBP-1a/c

- transcription factors activate expression of the iron regulator hepcidin, revealing cross-talk between lipid and iron metabolisms. *Biol Chem*, 2019, 294: 12743-53
- [35] la Fuente FP, Quezada L, Sepúlveda C, et al. Exercise regulates lipid droplet dynamics in normal and fatty liver. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864: 158519
- [36] 李良, 徐建方, 冯连世, 等. 有氧运动和抗阻运动训练对肥胖大鼠肝脏FGF21信号通路的影响. *中国运动医学杂志*, 2018, 37: 847-56
- [37] Oost LJ, Kustermann M, Armani A, et al. Fibroblast growth factor 21 controls mitophagy and muscle mass. *Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10: 630-42
- [38] Daniel PV, Mondal P. Causative and sanative dynamicity of ChREBP in hepato-metabolic disorders. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99: 151128
- [39] Lim W, Hwang MH, Kang C, et al. Voluntary exercise training improves body weight of leptin-deficient ob/ob mice by altering hepatic stearyl-CoA desaturase 1 and deleted in breast cancer 1 protein levels. *Phys Act Nutr*, 2021, 25: 54-8
- [40] Alam S, Stolinski M, Pentecost C, et al. The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 688-94
- [41] Tsekouras YE, Magkos F, Kellas Y, et al. High-intensity interval aerobic training reduces hepatic very low-density lipoprotein-triglyceride secretion rate in men. *Am J Physiol-Endoc Metab*, 2008, 295: E851-8
- [42] Muscella A, Stefàno E, Lunetti P, et al. The regulation of fat metabolism during aerobic exercise. *Biomolecules*, 2020, 10: 1699
- [43] Gonçalves DC, Lira FS, Yamashita AS, et al. Liver lipid metabolism disruption in cancer cachexia is aggravated by cla supplementation-induced inflammation. *Clin Nutr*, 2019, 38: 2219-30
- [44] Koszalinski A, Flynn T, Hellman M, et al. Trigger point dry needling, manual therapy and exercise versus manual therapy and exercise for the management of achilles tendinopathy: a feasibility study. *Man Manip Ther*, 2020, 28: 212-21
- [45] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016年版). *中国糖尿病杂志*, 2016, 24: 871-84
- [46] Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril*, 2017, 108: 426-41
- [47] 刘伟, 杨明兰. 重新认识二甲双胍在多囊卵巢综合征代谢调节中的作用及机制. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10: 685-7
- [48] Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*, 2014, 510: 542-6
- [49] Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13: 572-87
- [50] Rodgers RL. The hepatic glucose-mobilizing effect of glucagon is not mediated by cyclic AMP most of the time. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321: E575-8
- [51] Liu J, Yang K, Yang J, et al. Liver-derived fibroblast growth factor 21 mediates effects of glucagon-like peptide-1 in attenuating hepatic glucose output. *Ebiomedicine*, 2019, 41: 73-84
- [52] Swe MT, Thongnak L, Jaikumkao K, et al. Dapagliflozin attenuates renal gluconeogenic enzyme expression in obese rats. *Endocrinol*, 2020, 245: 193-205
- [53] Wilcock C, Bailey CJ. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica*, 1994, 24: 49-57
- [54] Lin M J, Dai W, Scott MJ, et al. Metformin improves nonalcoholic fatty liver disease in obese mice via down-regulation of apolipoprotein A5 as part of the AMPK/LXR α signaling pathway. *Oncotarget*, 2017, 8: 108802-9
- [55] Li R, Chen LZ, Zhao W, et al. Metformin ameliorates obesity-associated hypertriglyceridemia in mice partly through the apolipoprotein A5 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478: 1173-8
- [56] Rada P, Mosquera A, Muntané J, et al. Differential effects of metformin glycinate and hydrochloride in glucose production, AMPK phosphorylation and insulin sensitivity in hepatocytes from non-diabetic and diabetic mice. *Food Chem Toxicol*, 2019, 123: 470-80
- [57] Lan T, Yu Y, Zhang J, et al. Cordycepin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by activation of the AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Hepatology*, 2021, 74: 686-703
- [58] Day EA, Ford RJ, Smith BK, et al. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. *Nat Metab*, 2019, 1: 1202-8
- [59] Kim EK, Lee SH, Jhun JY, et al. Metformin prevents fatty liver and improves balance of white/brown adipose in an obesity mouse model by inducing FGF21. *Mediat Inflamm*, 2016, 2016: 1-13
- [60] Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017, 60: 1586-93
- [61] Ortega JF, Morales-Palomo F, Ramirez-Jimenez M, et al. Exercise improves metformin 72-h glucose control by reducing the frequency of hyperglycemic peaks. *Acta Diabetol*, 2020, 57: 715-23
- [62] Erickson ML, Little JP, Gay JL, et al. Postmeal exercise blunts postprandial glucose excursions in people on metformin monotherapy. *J Appl Physiol (1985)*, 2017, 123: 444-50
- [63] Pilmark NS, Lyngbæk M, Oberholzer L, et al. The interaction between metformin and physical activity on postprandial glucose and glucose kinetics: a randomised, clinical trial. *Diabetologia*, 2021, 64: 397-409
- [64] 傅建, 齐洁, 张波, 等. 游泳运动对高脂引起的大鼠非酒精性脂肪肝的预防作用及机制. *体育与科学*, 2019, 40: 108-15
- [65] Morales-Alamo D, Calbet JAL. AMPK signaling in skeletal muscle during exercise: role of reactive oxygen and nitrogen species. *Free Radical Bio Med*, 2016, 98: 68-77

- [66] Thirupathi A, de Souza CT. Multi-regulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 α , and AMPK-SIRT1 during exercise. *Physiol Biochem*, 2017, 73: 487-94
- [67] He L, Wondisford FE. Metformin action: concentrations matter. *Cell Metab*, 2015, 21: 159-62
- [68] Kim J, You Y. Regulation of organelle function by metformin. *IUBMB Life*, 2017, 69: 459-69
- [69] Wang Y, An H, Liu T, et al. Metformin improves mitochondrial respiratory activity through activation of AMPK. *Cell Rep*, 2019, 29: 1511-23
- [70] Ma T, Tian X, Zhang B, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2. *Nature*, 2022, 603: 159-65
- [71] Lu C, Hung Y, Hsieh P. Additional effect of metformin and celecoxib against lipid dysregulation and adipose tissue inflammation in high-fat fed rats with insulin resistance and fatty liver. *Eur J Pharmacol*, 2016, 789: 60-7
- [72] Howell JJ, Hellberg K, Turner M, et al. Metformin inhibits hepatic mTORC1 signaling via dose-dependent mechanisms involving AMPK and the TSC complex. *Cell Metab*, 2017, 25: 463-71
- [73] Zhu X, Bian H, Wang L, et al. Berberine attenuates nonalcoholic hepatic steatosis through the AMPK-SREBP-1c-SCD1 pathway. *Free Radical Bio Med*, 2019, 141: 192-204
- [74] Rabinovitch RC, Samborska B, Faubert B, et al. AMPK maintains cellular metabolic homeostasis through regulation of mitochondrial reactive oxygen species. *Cell Rep*, 2017, 21: 1-9
- [75] Mantuano P, Sanarica F, Conte E, et al. Effect of a long-term treatment with metformin in dystrophic mdx mice: a reconsideration of its potential clinical interest in duchenne muscular dystrophy. *Biochem Pharmacol*, 2018, 154: 89-103
- [76] 刘晓晨, 王改凤. 游泳联合二甲双胍对kky小鼠脂代谢及其AMPK/ACC信号通路影响的研究. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27: 622-8
- [77] Kondo Y, Komaba H, Fukagawa M. Endocrine fibroblast growth factors as potential biomarkers for chronic kidney disease. *Expert Rev Mol Diagn*, 2020, 20: 715-24
- [78] 南瑛, 相里伟, 张薇, 等. 成纤维细胞生长因子21 (FGF21)通过SIRT1通路抑制棕榈酸酯诱导的人肝细胞脂肪堆积和炎症反应. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35: 606-12
- [79] Zhang Y, Sheng L, Liu XW, et al. Effects of different exercise on liver lipid accumulation and FGF21 secretion in obese rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2022, 38: 47-52
- [80] Kim KH, Lee MS. GDF15 as a central mediator for integrated stress response and a promising therapeutic molecule for metabolic disorders and NASH. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2021, 1865: 129834
- [81] Coll AP, Chen M, Taskar P, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*, 2020, 578: 444-8
- [82] Zhang M, Sun W, Qian J, et al. Fasting exacerbates hepatic growth differentiation factor 15 to promote fatty acid β -oxidation and ketogenesis via activating XBP1 signaling in liver. *Redox Biol*, 2018, 16: 87-96
- [83] Galliera E, Lombardi G, Marazzi MG, et al. Acute exercise in elite rugby players increases the circulating level of the cardiovascular biomarker GDF-15. *Scand J Clin Lab Invest*, 2014, 74: 492-9
- [84] Li D, Zhang H, Zhong Y. Hepatic GDF15 is regulated by CHOP of the unfolded protein response and alleviates NAFLD progression in obese mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498: 388-94
- [85] Macinnis MJ, Zacharewicz E, Martin BJ, et al. Superior mitochondrial adaptations in human skeletal muscle after interval compared to continuous single-leg cycling matched for total work. *J Physiol*, 2017, 595: 2955-68
- [86] Greggio C, Jha P, Kulkarni SS, et al. Enhanced respiratory chain supercomplex formation in response to exercise in human skeletal muscle. *Cell Metab*, 2017, 25: 301-11
- [87] Gusdon AM, Callio J, Distefano G, et al. Exercise increases mitochondrial complex I activity and DRP1 expression in the brains of aged mice. *Exp Gerontol*, 2017, 90: 1-13
- [88] 李洁, 黄彩云, 王艳. 不同负荷运动训练对大鼠肝脏及骨骼肌线粒体呼吸链功能的影响. *上海体育学院学报*, 2020, 44: 68-74
- [89] 邵长专, 江红轲. 耐力训练纠正高脂饮食相关的非酒精性脂肪肝大鼠肝脏线粒体功能紊乱探讨. *山东体育学院学报*, 2019, 35: 73-81
- [90] Stephenne X, Foretz M, Taleux N, et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status. *Diabetologia*, 2011, 54: 3101-10
- [91] Bridges HR, Jones AJY, Pollak MN, et al. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem J*, 2014, 462: 475-87
- [92] Ling S, Shan Q, Liu P, et al. Metformin ameliorates arsenic trioxide hepatotoxicity via inhibiting mitochondrial complex I. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e3159
- [93] Wheaton WW, Weinberg SE, Hamanaka RB, et al. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *Elife*, 2014, 3: e02242
- [94] Vial G, Detaille D, Guigas B. Role of mitochondria in the mechanism(s) of action of metformin. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 294
- [95] Abdalhk D, Riddell MC, Swayze S, et al. Association between metformin and physical activity with glucose control in adults with type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2020, 4: e00206
- [96] Abdelbasset WK. Resistance exercise versus aerobic exercise combined with metformin therapy in the treatment of type 2 diabetes: a 12-week comparative clinical study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21: 1531-6
- [97] Jevtovic F. Combination of metformin and exercise in management of metabolic abnormalities observed in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 4043-57

- [98] Huang T, Lu C, Schumann M, et al. Timing of exercise affects glycemic control in type 2 diabetes patients treated with metformin. *Diabetes Res*, 2018, 2018: 2483273
- [99] Abdelbasset WK. Resistance exercise versus aerobic exercise combined with metformin therapy in the treatment of type 2 diabetes: a 12-week comparative clinical study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21: 1531-6
- [100] Moreno-Cabañas A, Ortega JF, Morales-Palomo F, et al. One bout of resistance training does not enhance metformin actions in prediabetic and diabetic individuals. *Med Sci Sports Exerc*, 2022, 54: 1043-50