

运动针对 NAFLD 肝脏自噬影响:动物实验 Meta 分析

黄硕涵¹, 黄 林²

(1.扬州大学 体育学院,扬州 江苏 225100;2.河南轻工职业学院 体育教研室,郑州 河南 450003)

摘要: **目的** 通过一项动物实验 Meta 分析,评价运动干预是否能改善高脂饮食(HFD)诱导的大鼠或小鼠肝脏自噬水平。**方法** 利用电子数据库中国知网(CNKI)、维普、万方、PubMed、Embase、Web of Science 进行系统文献检索。严格按照纳入和排除标准采纳了 18 篇文献进行定量 Meta 分析。运用 Review Manager 5.4 软件对纳入文献的结局指标进行数据合并。**结果** Meta 分析的结果显示,通过运动干预,HFD 诱导的小鼠或大鼠肝脏 P-AMPK/AMPK 比值升高($SMD=1.43, 95\% CI[0.98, 1.87]$),LC3-II/LC3-I 比值升高($SMD=0.44, 95\% CI[0.08, 0.81]$),LC3-II 蛋白含量升高($SMD=0.91, 95\% CI[0.29, 1.53]$),P62 蛋白水平降低($SMD=-1.6, 95\% CI[-1.98, -1.21]$),LC3 蛋白总量升高($SMD=0.95, 95\% CI[0.4, 1.51]$)。**结论** Meta 分析结果表明,运动干预显著调节了由 HFD 诱导的动物模型肝脏中的自噬相关蛋白,使自噬水平得到了相应提升。

关键词: 运动干预;非酒精性脂肪肝病;Meta 分析

中图分类号: G804 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-983X(2023)06-0521-05

Effects of Exercise on Liver Autophagy in NAFLD: an Animal Meta-analysis

HUANG Shuohan¹, HUANG Lin²

(1.Physical Education College, Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu, 225100; 2.Physical Education and Research Department, Henan Vocational College of Light Industry, Zhengzhou Henan, 450003)

Abstract: **Objective** An animal meta-analysis was conducted to evaluate whether exercise intervention can improve liver autophagy levels in rats or mice induced by high fat diet (HFD). **Methods** Electronic databases such as CNKI, VIP, Wanfang, PubMed, Embase and Web of Science were used for systematic literature retrieval. In strict accordance with inclusion and exclusion criteria, 18 literatures were adopted for quantitative meta-analysis. Review Manager 5.4 software was used to merge the outcome indicators of the included literature. **Results** Meta-analysis results showed that HFD-induced liver P-AMPK/AMPK ratio increased ($SMD=1.43, 95\% CI [0.98, 1.87]$) and LC3-II/LC3-I ratio increased ($SMD=0.44, 95\% CI [0.08, 0.81]$), LC3-II protein content increased ($SMD=0.91, 95\% CI [0.29, 1.53]$), P62 protein level decreased ($SMD=-1.6, 95\% CI [-1.98, -1.21]$), LC3 protein total increased ($SMD=0.95, 95\% CI [0.4, 1.51]$). **Conclusion** The results of meta-analysis showed that exercise intervention significantly regulated the autophagy related proteins in the liver of animal models induced by HFD, thereby improving the level of autophagy.

Keywords: exercise intervention; nonalcoholic fatty liver disease; meta-analysis

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是指除了酒精或是其他明确的肝损伤因素所导致的肝细胞内脂肪过度沉积,进而与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤,被认为是代谢综合征的肝脏表现,可由高脂饮食(HFD)诱导发生。它内涵一整套疾病连续体,包括非酒精性脂肪肝炎(NASH),肝纤维化等,其特征是存在肝细胞损伤,也是肝硬化和肝细胞癌的主要原因。随着 NAFLD 的全球患病率逐年增加,对于

NAFLD 的发病机制研究也越来越多,比较经典的是“二次打击”学说,既“首次打击”是由于胰岛素抵抗原因,肝脏内脂质以脂蛋白的形式向血液分泌减少,同时从血液中摄取游离脂肪酸的量增加,引起了肝脏脂肪变性,脂肪异常蓄积于肝,在肝细胞中形成脂肪滴。而“二次打击”是在肝脏脂质沉积后,由于肝脏内稳态被打破,活性氧和有毒的脂质积累使肝细胞受损,而某些肠道细菌也能够渗透进入肝脏,引发免疫反应,诱发炎症,这也就是 NASH。当炎症产生后肝细胞受损将会激活肝脏星状细胞分泌一种瘢痕组织纤维,长期以往会引起肝纤维化。当 NAFLD 进程继续,肝脏整体结构发生变化,最终诱导肝硬化与肝细胞癌变^[1-2]。自噬是人体一种进化上保守的质量控制手段,是由溶酶体进行的消化过程,负责调动细胞内营养物质,产生能量,回收受损的细胞器。当细胞中的部分蛋白质或细胞器受到活性氧或其它外界刺激造成损伤后,它们将选

收稿日期:2023-04-08

第一作者简介:黄硕涵(1996~),男,河南开封人,在读硕士,研究方向:运动与营养、运动与慢性病,E-mail:2033485303@qq.com。

择性的进入由双层膜构成的自噬泡内产生自噬体,并与溶酶体结合,对受损部分进行清除,这对于维持机体正常生理功能和内环境稳态具有重要意义^[3]。而对于 NAFLD 而言,越来越多的证据支持自噬在 NAFLD 及其并发症的相关机制中扮演核心作用。自噬水平的提升有利于清除多余脂质以及由脂肪堆积导致受损的蛋白质和线粒体等细胞器,减缓肝脏纤维化,有效控制 NAFLD 进程。同时,自噬在糖原分解和糖异生中发挥重要作用,可调节脂质代谢。相反,抑制自噬会损害肝脏适应代谢应激状态的能力,并削弱胰岛素作用^[4]。研究发现 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路可由运动干预激活,是调控机体自噬能力的重要途径。而在自噬泡的表面微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3)蛋白能够与 P62 蛋白相互识别并结合,当出现待降解的物质时,其底物会被加上泛素化标签,而 P62 蛋白则能与泛素相互结合,进而形成自噬泡,与溶酶体结合完成自噬^[5]。

然而,运动是否以及如何影响 NAFLD 患者肝脏自噬机制尚不清楚。研究之间的差异通常归因于使用人体模型时的局限性。人类肝脏研究的局限性不仅来自于无法控制的变量(如饮食和运动),还来自于伦理约束,因为必须连续进行肝脏活检才能进行全面系统的分析。在这种情况下,动物实验是我们研究该类问题的良好途径。因此,我们重点分析了使用高脂膳食(HFD)建模的 NAFLD 大鼠和小鼠模型,研究运动干预对肝脏自噬的报道。本研究的目的是为临床前研究提供证据,以调查运动干预促进 HFD 诱导的 NAFLD 动物模型肝脏自噬相关蛋白的改变。

1 研究方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:有关动物实验的文章,其具体要求为:①无年龄和性别限制的大鼠或小鼠,排除兔子、非啮齿动物、体外细胞模型和涉及人类受试者的研究;②建模方式为高脂饮食诱导的动物模型;③干预措施为运动干预;④结局指标为 P-AMPK/AMPK;LC3-II/LC3-I;LC3-II;P62;LC3。

排除标准:①检索重复、文献综述、会议摘要等文献;②低质量文献;③无法从文献中提取数据或数据不全的文献。

1.2 文献数据的提取和质量评价

由 2 名研究者进行文献检索、文献纳入和数据提取工作,对检索获得的文献进行去重,通过阅读文献的标题和摘要,提取作者姓名、发表时间、动物模型特征,并分析结局指标获得平均值($\bar{X}$)和标准差(SD)以及每个实验组和对照组的动物数量(n)。

1.3 统计学方法

采用 Review Manager 5.4 对所纳入所有研究进行异质性分析,以异质性为参考($p>0.1$, $I^2<50\%$),选择固定效应模型;反之采用随机效应模型。计量资料采用标准化均数差(SMD)表示,并绘制森林图。

1.4 纳入文献

共获得 362 篇文献,去除重复文献后还剩 292 篇,通过对文献的阅读,根据纳入与排除的标准进行筛选,最终采纳 18 篇文献,英文文献 16 篇,中文文献 2 篇。文献检索流程见图 1,

文献基本特征见表 1。

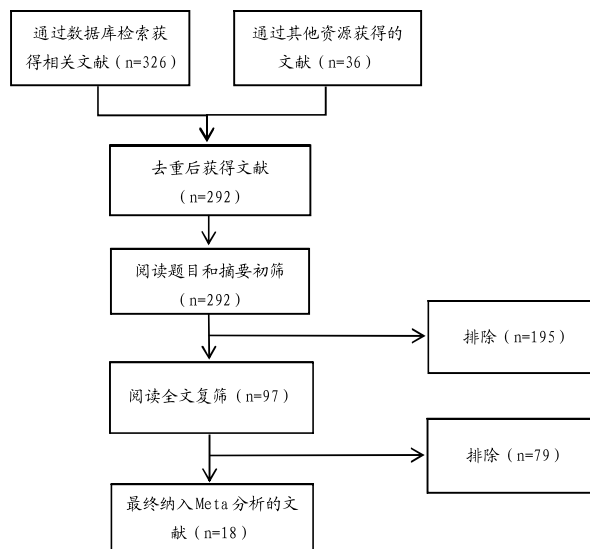


图 1 文献筛选流程及结果

1.5 文献质量评估

使用实验室动物实验系统评价中心(SYRCLE)偏倚风险评估工具进行文献质量评估。SYRCLE 偏倚风险工具由 10 项清单组成。通过对于文献的阅读和筛查,这些项目被分类为“低风险偏倚”“不清楚”或“高风险偏倚”的偏倚风险,见图 2。

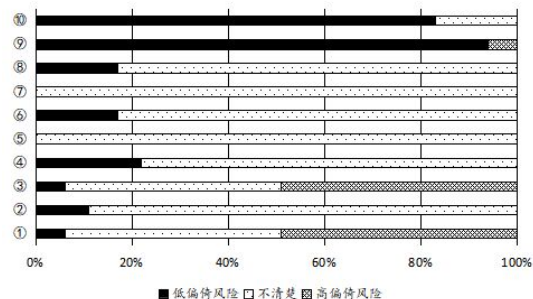


图 2 纳入文献偏倚风险评价

注:①分配序列产生或应用是否充分;②各组基线是否相同;③分配隐藏是否充分;④实验过程中动物是否被随机安置;⑤是否对研究者施盲;⑥结果评价中动物是否经过随机选择;⑦是否对结果评价者采用盲法;⑧不完整的数据是否被报告;⑨研究报告是否选择性报告结果;⑩是否不存在其他偏倚。

2 研究结果

2.1 P-AMPK/AMPK

在所纳入的文献中有 8 篇文献报道了高脂饮食诱导的 NAFLD 动物模型经运动干预后 P-AMPK/AMPK 比值水平变化情况,其中 Bae 团队分别对动物模型进行了有氧运动干预和抗阻运动干预,因此可以将两种不同的干预方式作为单独两组的实验数据进行合并分别为 Bae2020 和 Bae-2 2020。经数据合并后显示各研究间不具备异质性($p=0.35$, $I^2=10\%$),采用

表 1 纳入文献基本特征

作者/年份	动物品种	造模方式	运动干预方式	运动干预时长	干预频率	结局指标
Bae, 2020 ^[6]	C57BL/6	HFD	跑台/爬梯训练	8 周	50 min/d	P-AMPK/AMPK
Cook, 2022 ^[7]	C57BL/6J	HFD	跑台训练	12 周	60 min/d	LC3- II ;P62
Fuente, 2019 ^[8]	C57BL/6	HFD	跑台训练	4 周	未报道	P62;LC3- II /LC3- I ;P-AMPK/AMPK
Gao, 2020 ^[9]	SD 大鼠	HFD	跑台训练	8 周	60 min/d	P62;LC3- II /LC3- I ;P-AMPK/AMPK
Gehrke, 2019 ^[10]	C57BL/6J	HFD	自主跑轮训练	4 周	未报道	P-AMPK/AMPK
Gonçalves, 2016 ^[11]	SD 大鼠	HFD	跑台训练	8 周	60 min/d	LC3- II
Li, 2021 ^[12]	C57BL/6J	HFD	游泳训练	16 周	60 min/d	LC3- II /LC3- I ;P-AMPK/AMPK
Li, 2022 ^[13]	SD 大鼠	HFD	跑台训练	10 周	60 min/d	P-AMPK/AMPK
Guarino, 2020 ^[14]	C57BL/6N	HFD	跑台训练	8 周	60 min/d	LC3- II /LC3- I ;P-AMPK/AMPK
Caldwell, 2022 ^[15]	C57BL/6J	HFD	自主跑轮训练	8 周	未报道	P62;LC3;LC3- II /LC3- I
Ok, 2018 ^[16]	C57BL/6	HFD	跑台训练	8 周	40 min/d	P-AMPK/AMPK
Pi, 2019 ^[17]	C57BL/6J	HFD	游泳训练	12 周	30 min/d	LC3
Caldwell, 2017 ^[18]	C57BL/6J	HFD	自主跑轮训练	4 周	未报道	P62;LC3- II /LC3- I ;LC3- II ;LC3
Alex, 2015 ^[19]	C57BL/6	HFD	跑台训练	3 周	60 min/d	P62;LC3- II /LC3- I
Wang, 2017 ^[20]	C57BL/6J	HFD	跑台训练	20 周	60 min/d	P62;LC3- II /LC3- I
Yang, 2021 ^[21]	C57BL/6J	HFD	有氧运动	18 个月	未报道	P62;LC3- II /LC3- I
王晶, 2016 ^[22]	C57BL/6	HFD	跑台训练	8 周	60 min/d	P62
张博雅, 2021 ^[23]	C57BL/6J	HFD	跑台训练	8 周	60 min/d	P62

固定效应模型, 其结果表明经运动干预后动物模型肝脏 P-AMPK/AMPK 比值高于对照组 ($SMD=1.43, 95\% CI[0.98, 1.87]$, $Z=6.33, p<0.000 01$)。这表明运动干预会显著提高肝脏 P-AMPK/AMPK 比值, 见图 3。

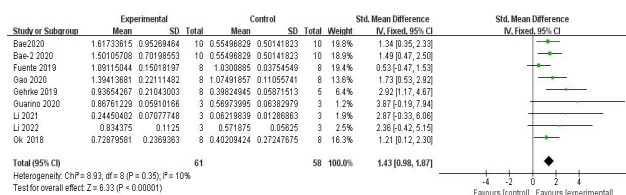


图 3 运动对 HFD 诱导的大鼠和小鼠肝脏蛋白 P-AMPK/AMPK 比值的影响

2.2 LC3- II /LC3- I

在所纳入的文献中有 9 篇文献报道了高脂饮食诱导的 NAFLD 动物模型经运动干预后 LC3- II /LC3- I 水平变化情况。经数据合并后显示各研究间异质性低 ($p=0.26, I^2=20\%$), 采用固定效应模型, 其结果表明经运动干预后动物模型肝脏 LC3- II /LC3- I 比值高于对照组 ($SMD=0.44, 95\% CI [0.08, 0.81]$, $Z=2.38, p=0.02$)。这表明运动干预会显著提高肝脏 LC3- II /LC3- I 比值, 见图 4。

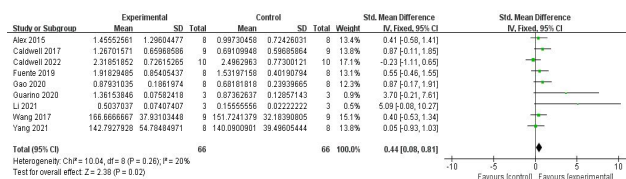


图 4 运动对 HFD 诱导的大鼠和小鼠肝脏蛋白 LC3- II /LC3- I 比值的影响

2.3 LC3- II

在所纳入的文献中有 3 篇文献报道了高脂饮食诱导的

NAFLD 动物模型经运动干预后 LC3- II 蛋白水平变化情况。经数据合并后显示各研究间异质性较低 ($p=0.22, I^2=34\%$), 采用固定效应模型, 其结果表明经运动干预后动物模型肝脏 LC3- II 蛋白水平高于对照组 ($SMD=0.91, 95\% CI[0.29, 1.53]$, $Z=2.88, p=0.004$)。这表明运动干预会显著提高肝脏 LC3- II 蛋白水平, 见图 5。

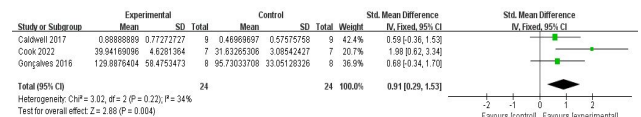


图 5 运动对 HFD 诱导的大鼠和小鼠肝脏自噬标志物蛋白 LC3- II 的影响

2.4 P62

在所纳入的文献中有 10 篇文献报道了高脂饮食诱导的 NAFLD 动物模型经运动干预后 P62 蛋白水平变化情况。经数据合并后显示各研究间异质性较低 ($p=0.13, I^2=35\%$), 采用固定效应模型, 其结果表明经运动干预后动物模型肝脏 P62 蛋白水平低于对照组 ($SMD=-1.6, 95\% CI[-1.98, -1.21]$, $Z=8.18, p<0.000 01$)。这表明运动干预会显著降低肝脏 P62 蛋白水平, 见图 6。

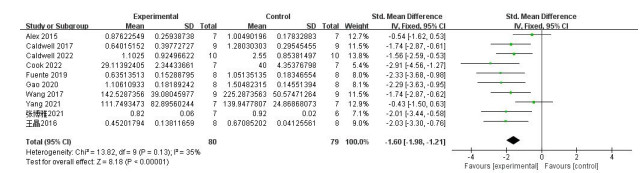


图 6 运动对 HFD 诱导的大鼠和小鼠肝脏自噬标志物蛋白 P62 的影响

2.5 LC3 蛋白总量

在所纳入的文献中有 3 篇文献报道了高脂饮食诱导的 NAFLD 动物模型经运动干预后 LC3 蛋白总量变化情况。经数

据合并后显示各研究间异质性较低($p=0.48$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型,其结果表明经运动干预后动物模型肝脏 LC3 蛋白总量低于对照组($SMD=0.95$, $95\% CI[0.4, 1.51]$, $Z=3.37$, $p=0.0007$)。这表明运动干预会显著提高肝脏 LC3 蛋白总量,见图 7。

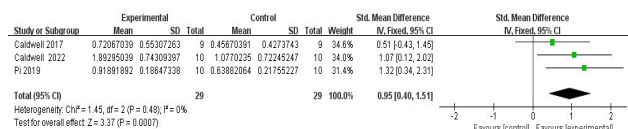


图 7 运动对 HFD 诱导的大鼠和小鼠肝脏自噬标志物蛋白 LC3 的影响

3 讨论与分析

3.1 结果讨论

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 现如今已成为影响全球约 10 亿人的慢性代谢性疾病,对社会构成重大健康和经济损失。自噬是细胞维持稳态的一个重要途径,是一个高度动态的过程。虽然目前没有明确最佳自噬状态的标准,但有研究已经证明自噬和 NAFLD 的进程息息相关。首先,自噬促进肝脏中的脂肪分解,实验中发现 Ob/Ob 小鼠中,通过肝脏特异性过表达 Atg7 诱导肝脏自噬,该作用可以缓解代谢应激并减轻肝脏脂肪变性。其次,肥胖小鼠肝细胞自噬水平的提升还改善了其胰岛素抵抗,可使糖代谢正常化^[24]。最后,自噬可有效清除受损线粒体,降低活性氧(ROS)的生成,从而抑制炎症的产生^[25-26]。我们首次将运动干预对 HFD 诱导的动物模型肝脏自噬相关蛋白影响进行了系统评价和 Meta 分析。在用于评估自噬水平的蛋白中,有研究表明 AMPK 是启动自噬的关键上游蛋白,且自噬众多的信号调节通路中 mTOR 是自噬发生的主要抑制蛋白, P-AMPK 则可抑制 mTOR 活性从而活化自噬^[27]。在机体能量充足的状态下,ULK1 在 Ser757 残基处被 mTORC1 磷酸化,随后从 AMPK 中分离,自噬被抑制。相反,在能量被剥夺状态下(如运动干预)AMPK 被激活, mTORC1 则被抑制, AMPK 将磷酸化 ULK1 的 Ser317, 555, 777 残基, 被磷酸化的 ULK1 募集并进一步磷酸化自噬相关蛋白促进自噬发生^[28],有大鼠实验已证明,运动可增加 ULK1 表达,从而使 LC3-II/LC3-I 比值提升^[29]。因此本研究纳入了 P-AMPK/AMPK 比值作为评价自噬的相关指标。LC3 蛋白在评价自噬水平中的作用由突出, LC3-II 蛋白的水平与形成的自噬体数量相关, 而 LC3-II/LC3-I 比值一直被认为是评价自噬强度的“金标准”,因此本研究提取并分析了所纳入文献中的 LC3-II/LC3-I 比值、LC3-II 蛋白以及 LC3 蛋白总量。尽管 LC3 蛋白已被广泛用于研究自噬,但也可以通过其他蛋白评价自噬水平,而 P62 蛋白水平的升高通常被认为是自噬受到了抑制,当机体自噬能力削弱或出现缺陷时, P62 蛋白将在细胞质中积累,表明自噬体堆积,未能与溶酶体相互结合完成自噬。有研究发现,过量的 P62 蛋白可能会激活 Caspase-8^[24],加剧自噬受损、细胞死亡和肝脏损伤,因此该蛋白也被纳入研究。此外, Beclin-1 也是启动自噬的关键蛋白之一,已被广泛使用进行相关研究,但由于检索结果较少及所收集的数据不完整而未能纳入本次研究

作为结局指标。在所采纳的诸项研究中我们主要选取“Western Blot”技术,它是一种简单而强大的实验方法,可有效评估自噬途径中的蛋白表达量。从结果来看, P-AMPK/AMPK 比值升高, LC3-I 向 LC3-II 的转化也相应升高, P62 蛋白表达下降,预示着肝脏自噬水平得到提升。这一发现可能是由于运动刺激了肝脏 P-AMPK 蛋白水平的提升,抑制了 mTOR 蛋白表达使其对自噬的抑制减弱,从而促进了肝脏的自噬。这为运动干预能够提高高脂饮食诱导的肝脏自噬能力,改善 NAFLD 提供了证据。

3.2 文章局限性

1)部分文献无法获取,纳入文献数量较少;2)由于纳入文献较少,研究存在发表偏倚,应进一步扩大样本量纳入研究;3)所纳入的文献存在偏倚风险,部分研究所采用的随机方法未在文章中说明,且未描述是否采用盲法。

3.3 结论

将所纳入的研究进行系统评价 Meta 分析,合并后结果表明,与高脂饮食诱导的对照组动物模型相比,采用不同方式的运动干预均显著改善了动物模型的肝脏自噬水平,这可能与 P-AMPK/AMPK 比值升高, AMPK/mTOR/ULK1 信号通路被激活,促进 LC-3 蛋白表达升高, P62 被抑制有关。自噬对于 NAFLD 具有重要的意义,其可通过更新受损蛋白质或细胞器抑制 NAFLD 发展进程,达到保护肝脏的目的。但由于本研究受到纳入文献数量与质量的影响,仍需提高样本量降低偏倚风险,以便进一步的相关研究。

参考文献:

- [1] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER-TETRI B A, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. Nat Med, 2018, 24(7): 908-922.
- [2] BYRNE C D, TARGHER G. NAFLD: a multisystem disease [J]. Journal of Hepatology, 2015, 62(1): 47-64.
- [3] QIANA H, CHAO X, WILLIAMS J, et al. Autophagy in liver diseases: A review [J]. Mol Aspects Med, 2021. DOI: 10.1016/j.mam.2021.100973.
- [4] SINGH R, KAUSHIK S, WANG Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism [J]. Nature, 2009, 458(7242): 1131-1135.
- [5] CRUZ L L, VESENTINI G, SINZATO Y K, et al. Effects of high-fat diet-induced diabetes on autophagy in the murine liver: A systematic review and meta-analysis [J]. Life Sciences, 2022. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121012.
- [6] BAE J Y. Resistance Exercise Regulates Hepatic Lipolytic Factors as Effective as Aerobic Exercise in Obese Mice [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(22): 8307.
- [7] COOK J J, WEI M, SEGOVIA B, et al. Endurance exercise-mediated metabolic reshuffle attenuates high-calorie diet-induced non-alcoholic fatty liver disease [J]. Annals of Hepatology, 2022, 27(4). DOI: 10.1016/j.aohep.2022.100709.
- [8] FUENTE F P, QUEZADA L, SEPÚLVEDA C, et al. Exercise regulates lipid droplet dynamics in normal and fatty liver [J]. BBA-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2019, 1864(12). DOI: 10.1016/j.

(下转第542页)

- [13] 教育部体育卫生与艺术教育司. 教育部关于印发《全国普通高等学校体育课程教学指导纲要》的通知[EB/OL]. (2002-08-06) [2021-03-13]. http://www.moe.gov.cn/s78/A17/twys_left/moe_938/moe_792/s3273/201001/t20100128_80824.html.

(上接第524页)

- bballip.2019.158519.
- [9] GAO Y, ZHANG W, ZENG L, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy[J]. Redox Biology, 2020. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101635.
- [10] GEHRKE N, BIEDENBACH J, HUBER Y, et al. Voluntary exercise in mice fed an obesogenic diet alters the hepatic immune phenotype and improves metabolic parameters—an animal model of life style intervention in NAFLD[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 4007.
- [11] GONÇALVES I O, PASSOS E, DIOGO C V, et al. Exercise mitigates mitochondrial permeability transition pore and quality control mechanisms alterations in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 2016, 41(3): 298–306.
- [12] LI H, DUN Y, ZHANG W, et al. Exercise improves lipid droplet metabolism disorder through activation of AMPK-mediated lipophagy in NAFLD [J]. Life Sciences, 2021. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119314.
- [13] LI D, MA J, LI M, et al. Supplementation of Lycium barbarum Polysaccharide Combined with Aerobic Exercise Ameliorates High-Fat-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis via AMPK/PPAR α /PGC-1 α Pathway[J]. Nutrients, 2022, 14(15): 3247.
- [14] GUARINO M, KUMAR P, FELSER A, et al. Exercise Attenuates the Transition from Fatty Liver to Steatohepatitis and Reduces Tumor Formation in Mice[J]. Cancers, 2020, 12(6): 1407.
- [15] CALDWELL M E, POOLE K E, SEIJA A, et al. Exercise during weight loss improves hepatic mitophagy [J]. Sports Medicine and Health Science, 2022, 4(3): 183–189.
- [16] OK D, KO K, BAE J Y. Exercise without dietary changes alleviates nonalcoholic fatty liver disease without weight loss benefits [J]. Lipids in Health and Disease, 2018, 17(1): 207.
- [17] PI H, LIU M, XI Y, et al. Long-term exercise prevents hepatic steatosis: a novel role of FABP1 in regulation of autophagy-lysosomal machinery[J]. FASEB J, 2019, 33(11): 11870–11883.
- [18] CALDWELL M E, LEE D E, BROWN J L, et al. Moderate physical activity promotes basal hepatic autophagy in diet-induced obese mice [J]. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 2017, 42(2): 148–156.
- [19] ALEX S, BOSS A, HEERSCHAP A, et al. Exercise training improves liver steatosis in mice [J]. Nutrition & Metabolism, 2015. DOI: 10.1186/s12986-015-0026-1.
- [20] WANG B, ZENG J, GU Q, et al. Exercise restores bioavailability of hydrogen sulfide and promotes autophagy influx in livers of mice fed with high-fat diet [J]. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2017, 95(6): 667–674.
- [21] YANG J, SÁINZ N, SORIANO E F, et al. Effects of Long-Term DHA Supplementation and Physical Exercise on Non-Alcoholic Fatty Liver Development in Obese Aged Female Mice[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 501.
- [22] 王晶. 抗阻、耐力运动对肥胖小鼠肝脏自噬相关蛋白表达的影响[D]. 河北师范大学, 2018.
- [23] 张博雅. 运动、饮食干预对肥胖小鼠肝脏细胞自噬的影响[J]. 辽宁体育科技, 2021, 43(5): 62–66.
- [24] YANG L, LI P, FU S, et al. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance [J]. Cell Metab, 2010, 11(6): 467–478.
- [25] NAKAHIRA K, HASPEL J A, RATHINAM V, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. Nature Immunology, 2011, 12(3): 222–230.
- [26] OKA T, HIKOSO S, YAMAGUCHI O, et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure [J]. Nature, 2012, 485(7397): 251–255.
- [27] 徐玲, 马红艳, 杨军, 等. 高脂饮食通过 p-AMPK/mTOR 信号通路下调小鼠肝细胞自噬水平 [J]. 基础医学与临床, 2018, 38(1): 37–41.
- [28] CHUN S K, LEE S, YANG M, et al. Exercise-Induced Autophagy in Fatty Liver Disease[J]. HHS Public Access, 2017, 45(3): 181–186.
- [29] 刘洪涛. 运动预适应经 AMPK-mTOR-ULK1 信号通路激活的自噬在心肌保护效应中的作用及机制[D]. 上海体育学院, 2019.