

· 论著 ·

营养干预结合有氧运动对非酒精性脂肪肝患者血清脂联素的影响

袁建国 姜雯

【摘要】 目的 探讨营养干预结合有氧运动对非酒精性脂肪肝 (NAFL) 患者血清脂联素水平和胰岛素抵抗的影响。方法 以 2008 年 4 月至 2009 年 8 月聊城市人民医院查体中心和肝病门诊确诊的 32 例 NAFL 患者为 NAFL 组, 同期健康查体人员 31 例为对照组。对 NAFL 组进行营养干预并实施有氧运动方案, 检测两组干预前后体重指数 (BMI)、血清脂联素、空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS) 及血脂水平变化, 计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 比较组间差异、干预前后差异以及血清脂联素与各指标的相关性。结果 干预前 NAFL 组的 BMI [(29.84 ± 3.16) kg/m² 比 (22.22 ± 1.81) kg/m², $P = 0.000$]、总胆固醇 (TC) [(5.09 ± 0.86) mmol/L 比 (4.38 ± 0.85) mmol/L, $P = 0.002$]、甘油三酯 (TG) [(1.99 ± 0.86) mmol/L 比 (1.10 ± 0.38) mmol/L, $P = 0.000$]、FBG [(6.02 ± 0.63) mmol/L 比 (5.02 ± 0.71) mmol/L, $P = 0.000$]、FINS [(13.73 ± 3.24) mU/L 比 (9.55 ± 1.99) mU/L, $P = 0.000$]、HOMA-IR [(3.74 ± 1.21) mmol/L 比 (2.08 ± 0.27) mmol/L, $P = 0.000$] 水平均显著高于正常对照组, 脂联素水平明显低于对照组 [(4.89 ± 1.81) ug/L 比 (12.97 ± 3.15) ug/L, $P = 0.000$]。NAFL 组干预后 BMI [(26.65 ± 2.39) kg/m² 比 (29.84 ± 3.16) kg/m², $P = 0.000$]、FBG [(5.61 ± 0.47) mmol/L 比 (6.02 ± 0.63) mmol/L, $P = 0.004$] 和 FINS [(11.12 ± 2.01) mU/L 比 (13.73 ± 3.24) mU/L, $P = 0.000$] 水平显著低于干预前, 脂联素水平显著高于干预前 [(6.54 ± 2.12) ug/L 比 (4.89 ± 1.81) ug/L, $P = 0.001$]。脂联素与 BMI、FBG、FINS、HOMA-IR 和 TG 呈显著负相关 (P 值分别为 0.004、0.000、0.000、0.000、0.010), 与高密度脂蛋白呈显著正相关 ($P = 0.026$), 与 TC 无相关性 ($P = 0.101$)。结论 营养干预结合有氧运动可提高 NAFL 患者的血清脂联素水平, 调节血糖血脂水平, 改善胰岛素抵抗。

【关键词】 营养干预; 有氧运动; 非酒精性脂肪肝; 脂联素; 胰岛素抵抗

【中图分类号】 R459.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-635X(2011)05-0320-05

Effect of nutritional intervention combined with aerobic exercises on serum adiponectin of nonalcoholic fatty liver patients YUAN Jian-guo*, JIANG Wen* Department of Infectious Disease, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, China

Corresponding author: JIANG Wen, Department of Clinical Nutrition, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, China, E-mail: yjg0355@sina.com

【Abstract】 **Objective** To study the effect of nutritional intervention combined with aerobic exercises on serum adiponectin and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver (NAFL) patients. **Methods** 32 patients confirmed as NAFL between April 2008 and August 2009 were enrolled into NAFL group and 31 health people into control group. NAFL group received nutritional intervention and followed aerobic exercise program. The changes of body mass index (BMI), serum adiponectin, fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS) and serum lipids were recorded before and after interventions. Insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. Inter-group difference, changes after intervention, and correlation between serum adiponectin and the other indexes were analyzed. **Results** Compared with the control group, BMI [(29.84 ± 3.16) kg/m² vs. (22.22 ± 1.81) kg/m², $P =$

0.000], total cholesterol (TC) [(5.09 ± 0.86) mmol/L vs. (4.38 ± 0.85) mmol/L, $P=0.002$], triglyceride (TG) [(1.99 ± 0.86) mmol/L vs. (1.10 ± 0.38) mmol/L, $P=0.000$], FBG [(6.02 ± 0.63) mmol/L vs. (5.02 ± 0.71) mmol/L, $P=0.000$], FINS [(13.73 ± 3.24) mU/L vs. (9.55 ± 1.99) mU/L, $P=0.000$], HOMA-IR [(3.74 ± 1.21) mmol/L vs. (2.08 ± 0.27) mmol/L, $P=0.000$] in the NAFL group were significantly higher, while serum adiponectin in the NAFL group was significantly lower [(4.89 ± 1.81) ug/L vs. (12.97 ± 3.15) ug/L, $P=0.000$]. After nutritional intervention and aerobic exercises, BMI [(26.65 ± 2.39) kg/m² vs. (29.84 ± 3.16) kg/m², $P=0.000$], FBG [(5.61 ± 0.47) mmol/L vs. (6.02 ± 0.63) mmol/L, $P=0.004$], and FINS [(11.12 ± 2.01) mU/L vs. (13.73 ± 3.24) mU/L, $P=0.000$] in the NAFL group were decreased significantly, while serum adiponectin [(6.54 ± 2.12) ug/L vs. (4.89 ± 1.81) ug/L, $P=0.001$] was significantly higher than the level before intervention. Serum adiponectin was negatively correlated with BMI, FBG, FINS, HOMA-IR, and TG ($P=0.004, 0.000, 0.000, 0.000$, and 0.010), and positively correlated with high density lipoprotein cholesterol ($P=0.026$), but not correlated with TC ($P=0.101$). **Conclusion** The combination of nutritional intervention and aerobic exercises can improve the level of serum adiponectin, adjust the level of serum glucose and serum lipids, and alleviate insulin resistance in NAFL patients.

【Key words】 Nutritional intervention; Aerobic exercise; Nonalcoholic fatty liver; Adiponectin; Insulin resistance

脂联素 (adiponectin) 是新发现的一种脂肪细胞因子, 主要在脂肪组织中表达, 在血浆中维持一定浓度 ($5 \sim 30$ ug/ml)^[1]。研究证明脂联素是目前唯一对人体具有保护作用的脂肪因子, 在调节能量平衡、增加葡萄糖摄取、促进脂肪酸氧化方面发挥重要生理作用, 提高体内脂联素水平对预防和治疗肥胖、糖尿病具有积极意义^[2-4]。营养干预和有氧运动是目前肥胖、脂肪肝、糖尿病等疾病的基础治疗手段。本研究观察了营养干预和有氧运动对非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL) 患者脂联素分泌和胰岛素抵抗的影响, 以期发现其中的作用机制。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2008 年 4 月至 2009 年 8 月在聊城市人民医院健康查体中心查体和肝病门诊确诊的 NAFL 患者 35 例 (NAFL 组) 和同期健康查体人员 32 例 (对照组)。NAFL 组入选标准: (1) 符合中华医学会脂肪肝和酒精性肝病学会 2007 年制定的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》临床诊断标准^[5]; (2) 腰围 >90 cm (男性), >80 cm 和 (或) 体重指数 (body mass index, BMI) >25 kg/m²; (3) 未应用任何药物, 并排除心、肝、肾等功能障碍。B 超诊断具备以下 3 项表现中的 2 项者为弥漫性脂肪肝^[6]: (1) 肝脏近场回声弥漫性增强, 回声强于肾脏; (2) 肝内管道结构显示不清; (3) 肝脏远场回声逐渐衰减。以肝/脾 CT 值之比为 NAFL 分度标准, 该

比值小于 1.0 大于 0.7 为轻度, 小于等于 0.7 大于 0.5 为中度, 小于等于 0.5 为重度^[7]。

共有 4 例失访, 63 例完成本研究 (失访率 $<10\%$)。完成研究的 NAFL 组患者 32 例, 男 28 例, 女 4 例, 平均年龄 (46.91 ± 10.09) 岁 ($28 \sim 73$ 岁); 轻度脂肪肝 3 例, 中度脂肪肝 24 例, 重度脂肪肝 5 例。对照组 31 例, 男 26 例, 女 5 例, 平均年龄 (50.97 ± 8.64) 岁 ($36 \sim 69$ 岁)。本研究方案经医院伦理委员会审批通过 (编号 2008-E019), 所有患者均签署知情同意书。

1.2 质量控制

干预前对患者进行健康教育, 明确营养干预和有氧运动的重要性, 并说明试验目的, 免费发放相关材料 (中国居民膳食宝塔 2007、食物交换份详表、临床营养科编写食物称重法、观察指标记录图表等), 每周 2 次电话追踪随访。

1.3 营养干预措施

根据患者年龄、性别、体格检查结果及病情, 为 NAFL 组每位患者制定个体化营养治疗方案。基本原则是在能量摄入达到或维持标准体重的基础上, 每日摄入能量减少 2092 ~ 4184 kJ, 各营养素摄入占总能量比: 蛋白质 15% ~ 20% (动植物蛋白比 3:1), 脂肪 20% ~ 25% (饱和脂肪酸 $<10\%$, 单不饱和脂肪酸 10% ~ 15%, 多不饱和脂肪酸约 10%), 碳水化合物 55% ~ 65% (主要来源于中、低血糖生成指数食物), 同时提高膳食纤维摄入并注意补充维生素和矿物质。采用 NCCW (青岛东辰新技术开发有限公司) 和营养之星软件 (上海臻鼎

科技有限公司)对摄入食物进行食谱编制,并计算各营养素摄入量,每周调整一次。患者来院或由营养师到相关单位监测 BMI 和相关指标,每 4 周一次,根据监测结果调整饮食结构。监测持续时间为 6 个月。对照组自主选择食物。

1.4 有氧运动方案

采用中等量有氧运动,运动方式可选择慢跑、骑自行车、快走、游泳、羽毛球或网球等。运动原则为从低强度开始,逐渐提高运动量。每周运动次数不低于 4 次,每次运动 30~60 min,累计运动时间不低于 150 min,持续 6 个月,并记录运动量,动态监测 BMI 下降情况。

1.5 体格检查和生化检测指标

1.5.1 体格检查指标

身高、体重用校正的身高体重测量仪(无锡市衡器厂 RGZA-120 型)测量,腰围、臀围用标准软尺测量,均由专职查体人员完成。BMI (kg/m^2) 计算公式为:体重 (kg)/身高² (m^2)。腰臀比 (waist-hip ratio, WHR) 为腰围 (cm)/臀围 (cm)。

1.5.2 生化指标

血清脂联素采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测,试剂盒购自深圳依诺金生物科技有限公司,严格按照说明书进行操作。空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 采用美国 Beckman Coulter 公司生产的全自动微粒子化学发光

仪测定。空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 和血脂采用酶法检测,所用仪器为 LX20 全自动生化分析仪 (美国 BECKMAN 公司)。稳态模型胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) 的计算公式为: $\text{FBG} \times \text{FINS} / 22.5$

1.6 统计学分析

采用 SPSS 12.0 统计软件,数据以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较及干预前后比较均采用 t 检验,相关性检验采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体格检查结果

NAFL 组患者干预前体重 ($P = 0.000$)、BMI ($P = 0.000$) 和 WHR ($P = 0.000$) 均显著高于对照组,干预后体重 ($P = 0.001$)、BMI ($P = 0.000$) 和 WHR ($P = 0.002$) 显著低于干预前 (表 1)。

2.2 血脂与血糖水平

NAFL 组患者干预前总胆固醇 (total cholesterol, TC) ($P = 0.002$)、甘油三酯 (triglyceride, TG) ($P = 0.000$) 和 FBG ($P = 0.000$) 显著高于对照组,高密度脂蛋白 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 略低于对照组,但差异无统计学意义;干预后 TC 和 TG 低于干预前,但差异无统计学意义。NAFL 组干预后 FBG 明显低于干预前 ($P = 0.004$) (表 2)。

表 1 NAFL 组和对对照组干预前后体格指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of height, weight, BMI, and WHR in the NAFL group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

分组	身高 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m^2)	WHR
对照组 ($n = 31$)				
干预前	172.23 $\pm$ 5.4	66.52 $\pm$ 8.49	22.22 $\pm$ 1.81	0.81 $\pm$ 0.05
干预后	172.23 $\pm$ 5.46	66.00 $\pm$ 8.31	22.16 $\pm$ 1.74	0.82 $\pm$ 0.05
NAFL 组 ($n = 32$)				
干预前	167.48 $\pm$ 6.70	83.75 $\pm$ 11.11 ^a	29.84 $\pm$ 3.16 ^a	0.94 $\pm$ 0.04 ^a
干预后	167.48 $\pm$ 6.70	74.89 $\pm$ 9.36 ^b	26.65 $\pm$ 2.39 ^b	0.91 $\pm$ 0.04 ^b

注: NAFL: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体重指数; WHR: 腰臀比; 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与干预前比较, ^b $P < 0.01$

表 2 NAFL 组和对对照组干预前后血脂和血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of TC, TG, HDL-C, and FBG in the NAFL group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

分组	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	FBG (mmol/L)
对照组 ($n = 31$)				
干预前	4.38 $\pm$ 0.85	1.10 $\pm$ 0.38	1.38 $\pm$ 0.22	5.02 $\pm$ 0.71
干预后	4.32 $\pm$ 0.79	1.09 $\pm$ 0.34	1.39 $\pm$ 0.28	5.02 $\pm$ 0.78
NAFL 组 ($n = 32$)				
干预前	5.09 $\pm$ 0.86 ^a	1.99 $\pm$ 0.86 ^a	1.36 $\pm$ 0.39	6.02 $\pm$ 0.63 ^a
干预后	4.89 $\pm$ 0.77	1.67 $\pm$ 0.62	1.53 $\pm$ 0.46	5.61 $\pm$ 0.47 ^b

注: TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白; FBG: 空腹血糖; 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与干预前比较, ^b $P < 0.01$

2.3 胰岛素与脂联素水平

NAFL 组患者干预前 FINS ($P=0.000$) 和 HOMA-IR ($P=0.000$) 显著高于对照组, 而脂联素水平明显低于对照组 ($P=0.000$); 干预后 FINS 明显低于干预前 ($P=0.000$), 脂联素明显高于干预前 ($P=0.000$), HOMA-IR 较干预前有所降低, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 3)。

2.4 脂联素与各指标间的相关性

相关性分析结果显示, 脂联素与 BMI ($r=-0.351$, $P=0.004$)、TG ($r=-0.320$, $P=0.010$)、FBG ($r=-0.611$, $P=0.000$)、FINS ($r=-0.595$, $P=0.000$) 和 HOMA-IR ($r=-0.553$, $P=0.000$) 呈显著负相关, 与 HDL-C 呈显著正相关 ($r=0.375$, $P=0.026$), 与 TC 无相关性 ($r=-0.207$, $P=0.101$) (表 4)。

表 3 NAFL 组和对照组干预前后胰岛素和脂联素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of FINS, HOMA-IR, and adiponectin in the NAFL group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

分组	FINS(mU/L)	HOMA-IR (mmol/L)	脂联素 (ug/L)
对照组 ($n=31$)			
干预前	9.55 $\pm$ 1.99	2.08 $\pm$ 0.27	12.97 $\pm$ 3.15
干预后	9.66 $\pm$ 1.77	2.12 $\pm$ 0.35	12.93 $\pm$ 2.95
NAFL 组 ($n=32$)			
干预前	13.73 $\pm$ 3.24 ^a	3.74 $\pm$ 1.21 ^a	4.89 $\pm$ 1.81 ^a
干预后	11.12 $\pm$ 2.01 ^b	3.24 $\pm$ 1.03	6.54 $\pm$ 2.12 ^b

注: FINS: 空腹胰岛素; HOMA-IR: 稳态模型胰岛素抵抗指数; 与对照组比较, ^a $P<0.01$; 与干预前比较, ^b $P<0.01$

表 4 脂联素与 BMI、血糖、血脂及胰岛素水平的相关性分析

Table 4 Correlation of adiponectin with BMI, FBG, serum lipids, and FINS

指标	与脂联素的相关性	
	r	P
BMI	-0.351	0.004
FBG	-0.611	0.000
FINS	-0.595	0.000
HOMA-IR	-0.553	0.000
TC	-0.207	0.101
TG	-0.320	0.010
HDL-C	0.375	0.026

3 讨论

随着生活方式改变, 近年来非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的发病率日

渐增高, 正逐渐成为我国第一大肝病。其中 NAFL 预后良好, 但一些 NAFL 患者可发展为非酒精性脂肪性肝炎, 并可能进一步发展为肝硬化和肝细胞癌^[8]。NAFL 的发病机制目前尚未明确, 但研究表明, IR 及随之出现的高胰岛素血症是其中最重要的一个环节^[9]。IR 时脂肪细胞对胰岛素的反应性受损, 胰岛素抑制脂肪酶活性下降, 使外周脂肪组织分解增多, 游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 水平升高, 大量 FFA 通过门静脉系统进入肝脏, 而肝脏对 FFA 氧化和利用不足, 因而脂化导致 TG 增多, 肝细胞内脂肪堆积形成脂肪肝。本研究亦显示, NAFL 组患者 TC、TG、FINS 和 HOMA-IR 在干预前明显高于对照组 (P 均 <0.01)。

脂联素作为一种脂肪细胞因子, 是脂肪组织分泌的一种血浆蛋白质, 可刺激脂肪酸氧化, 减少 FFA 进入肝脏的数量, 增强肝脏对胰岛素的敏感性, 阻止脂质在肝内积聚。此外, 脂联素可通过抗炎作用, 延缓脂肪性肝炎发生, 并与 NAFLD 的发生、发展存在密切关系。各种原因造成的低脂联素血症或脂联素生物活性下降都能导致肝脏代谢障碍甚至肝脏疾病^[10]。本研究中 NAFL 组患者的脂联素水平显著低于对照组 ($P<0.01$), 与姜玲玲等^[11]提出的低脂联素血症与 NAFLD 相关的观点一致。

营养干预在适当降低总能量的同时, 严格控制脂肪比例。合理的脂肪酸摄入比例能调节脂肪分配, 刺激脂肪氧化利用, 从而减少脂肪在体内的贮存。选用中 (55~75)、低 (<55) 血糖生成指数和高膳食纤维的食物, 可延缓碳水化合物的消化吸收, 平稳餐后血糖, 控制血脂, 降低 BMI^[12]。相关研究显示, 脂联素与能量代谢密切相关, 肥胖患者体重降低及内脏脂肪减少可增加脂联素的分泌, 降低 IR, 并与 BMI 降低程度有关^[13]。运动与 NAFLD 的关系也很密切, 以运动为主的生活方式能有效减少脂肪肝的发病率。多项研究表明, 有氧运动可改善 NAFLD 患者的 IR 和肝脏疾病^[14-15]。本研究亦观察到, 营养干预结合有氧运动可降低 NAFL 患者的 BMI, 减轻 IR, 并提高脂联素水平, 这一作用可能与增加脂肪氧化, 降低血脂水平有关。

综上, 本研究证实营养干预结合有氧运动可降低 NAFL 患者血清 TG、FBG 和胰岛素水平, 改善 IR, 且上述各项指标变化与脂联素水平提高存在显著相关性, 基础治疗或可通过调节脂联素水平预防和治疗 NAFLD。

参 考 文 献

- [1] Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increase plasma levels of an adipose derived anti-inflammatory protein, adiponectin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(8):3815-3819.
- [2] Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 301(4):1045-1050.
- [3] Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men [J]. *JAMA*, 2004, 291(14):1730-1737.
- [4] Ding ST, Liu BH, Ko YH. Cloning and expression of porcine adiponectin and adiponectin receptor 1 and 2 genes in pigs [J]. *J Anim Sci*, 2004, 82(11):3162-3174.
- [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性脂肪肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2007, 10(1):1-3.
- [6] Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(6):775-777.
- [7] Zeng MD, Fan JG, Lu LG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases [J]. *J Dig Dis*, 2008, 9(2):108-112.
- [8] Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer [J]. *Clin Liver Dis*, 2007, 11(1):191-207.
- [9] Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Liver Dis*, 2004, 8(3):575-593.
- [10] 许腊梅, 孙丹莉, 张予蜀, 等. 血清脂联素的表达及肝功能、肝脾 CT 值等联合检测对非酒精性脂肪肝诊断的临床意义 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2010, 26(2):170-172.
- [11] 姜玲玲, 洪小飞, 厉有名. 血清脂联素与肥胖和非酒精性脂肪性肝病关系的研究 [J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(4):238-239.
- [12] 杨月欣, 崔红梅, 王岩, 等. 常见谷类和薯类的血糖生成指数 [J]. *营养学报*, 2003, 25(2):185-189.
- [13] 赵玲. 非酒精性脂肪性肝病与脂联素及胰岛素抵抗的关系 [J]. *微循环学杂志*, 2009, 19(1):52-55.
- [14] Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, et al. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E [J]. *Hepatology*, 2003, 38(2):413-419.
- [15] Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life [J]. *Gut*, 2004, 53(3):413-419.

(收稿日期: 2010-08-13)