

MiRNA-122 在运动改善非酒精性脂肪肝中的作用

郭项英, 彭子富, 何亦敏, 房洪波, 姜宁

<https://doi.org/10.12307/2023.475>

投稿日期: 2022-07-05

采用日期: 2022-08-08

修回日期: 2022-09-05

在线日期: 2022-10-13

中图分类号:

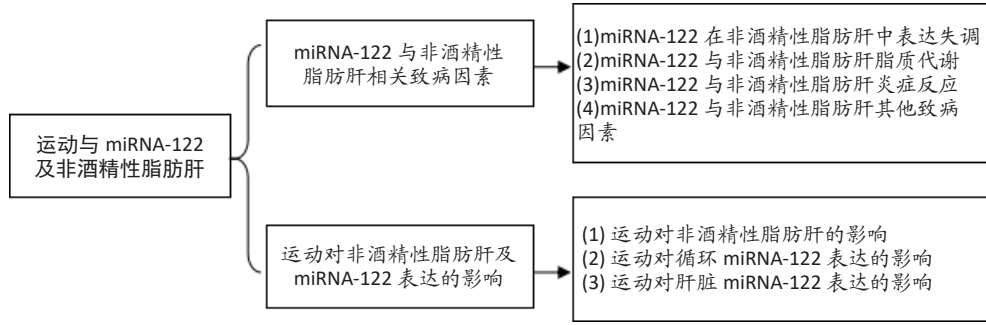
R459.9; R318; R575

文章编号:

2095-4344(2024)02-00272-08

文献标识码: A

文章快速阅读: 运动对 miRNA-122 表达和非酒精性脂肪肝发生发展的影响



文题释义:

miRNA-122: 是成人肝脏中含量最丰富的微小RNA, 是一种肝脏特异性miRNA, 分别占成年小鼠和人类整个肝脏miRNA的70%和52%。miRNA-122通过与mRNA的3'非编码区相互作用, 引起mRNA的降解或翻译过程的抑制, 从而在转录后水平负性调节mRNA和蛋白质表达。
非酒精性脂肪肝: 是指除过量饮酒以外的其他原因造成脂肪在肝脏过量堆积, 在临床上主要是指一系列造成肝脏损害的疾病谱, 包括单纯性脂肪变以及由其演变的非酒精性脂肪性肝炎、进展性肝纤维化和肝硬化。

摘要

背景: 近年来, 随着人们生活水平的提高, 非酒精性脂肪肝有逐渐增多的趋势。miRNA-122是肝脏中最丰富的miRNA之一, 在维持肝脏内环境稳定和分化中起重要作用。运动训练是非酒精性脂肪肝的非药物治疗手段, 运动可能通过调节肝脏miRNA-122的表达改善肝脏脂代谢等过程。

目的: 综述miRNA-122对非酒精性脂肪肝相关病理因素的影响, 以及运动对miRNA-122表达和非酒精性脂肪肝发生发展的影响。

方法: 第一作者检索中国知网、万方数据库和维普数据库、PubMed、Geenmedical、EBSCO、Medline、Web of Science和Elsevier数据库, 以“non-alcoholic fatty liver disease, microRNA, microRNA-122, lipid metabolism, inflammatory response, insulin resistance, exercise, physical exercise, exercise training”为英文检索词, 以“非酒精性脂肪肝, microRNA, microRNA-122, 脂代谢, 炎症反应, 胰岛素抵抗, 运动, 体育活动”为中文检索词, 检索2022-06-05前发表的所有相关文献, 并对其进行了筛选、归纳、分析、总结, 最后纳入68篇文献进行综述。

结果与结论: ①与健康对照组相比, 非酒精性脂肪肝患者循环miRNA-122表达升高, miRNA-122在非酒精性脂肪肝的不同阶段表现出不同的表达情况。②miRNA-122可通过靶向mRNA上的碱基互补配对位点或直接作为某些RNA受体的生理配体调控下游相关蛋白的表达, 影响非酒精性脂肪肝脂代谢、炎症反应和胰岛素抵抗等致病因素。③不同的运动方式对非酒精性脂肪肝均有改善作用, 对于非酒精性脂肪肝患者, 每周需要完成至少120 min的中等强度运动才可产生积极作用; 对于能够耐受各种运动的非酒精性脂肪肝患者, 应优先考虑每周进行四五次有氧和抗阻运动结合的训练。运动强度应为最大心率的50%-70%, 并持续> 3个月; 而对于耐受力较差的非酒精性脂肪肝患者, 抗阻运动可能比有氧运动更可行; 此外, 非酒精性脂肪肝患者还可根据自身的疾病情况(如肝酶、脂质水平)选择运动方式。④运动可作为防治非酒精性脂肪肝、减轻肝脂肪变性、降低肝脏炎症反应和胰岛素抵抗的可行策略。⑤运动训练可调控机体miRNA-122的表达, 但在非酒精性脂肪肝患者中, 运动对miRNA-122及其相关信号通路的影响还有待研究。

关键词: 非酒精性脂肪肝; 运动; miRNA-122; 脂代谢; 炎症反应; 胰岛素抵抗; microRNA

MiRNA-122 contributes to the effect of exercise on non-alcoholic fatty liver

Guo Xiangying, Peng Zifu, He Yimin, Fang Hongbo, Jiang Ning

Tianjin Key Laboratory of Sports Physiology and Sports Medicine, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China

Guo Xiangying, Master candidate, Tianjin Key Laboratory of Sports Physiology and Sports Medicine, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China

Corresponding author: Jiang Ning, PhD, Associate chief physician, Tianjin Key Laboratory of Sports Physiology and Sports Medicine, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China

Abstract

BACKGROUND: In recent years, with the improvement of living standards, non-alcoholic fatty liver disease has a gradually increasing trend. miRNA-122 is one of the most abundant microRNAs in the liver, which plays an important role in maintaining the environmental stability and differentiation of the liver. Exercise

天津体育学院天津市运动生理与运动医学重点实验室, 天津市 301617

第一作者: 郭项英, 女, 1996年生, 江西省赣州市人, 汉族, 在读硕士, 主要从事运动生理学方面的研究。

通讯作者: 姜宁, 博士, 副教授, 天津体育学院天津市运动生理与运动医学重点实验室, 天津市 301617

<https://orcid.org/0000-0002-9375-3911> (郭项英); <https://orcid.org/0000-0003-3145-9570> (姜宁)

基金资助: 国家自然科学基金(31370021), 项目负责人: 姜宁

引用本文: 郭项英, 彭子富, 何亦敏, 房洪波, 姜宁. MiRNA-122 在运动改善非酒精性脂肪肝中的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(2):272-279.



training is a non-drug treatment for non-alcoholic fatty liver disease, which may improve liver lipid metabolism by regulating the expression of miRNA-122.

OBJECTIVE: To review the effects of miRNA-122 on the pathological factors related to non-alcoholic fatty liver disease as well as the effects of exercise on the expression of miRNA-122 and the occurrence and development of nonalcoholic fatty liver disease.

METHODS: The first author searched the databases of CNKI, WanFang, VIP, PubMed, Geenmedical, EBSCO, Medline, Web of Science, and Elsevier using “non-alcoholic fatty liver disease, microRNA, microRNA-122, lipid metabolism, inflammatory response, insulin resistance, exercise, physical exercise, exercise training” as the English and Chinese search terms for all relevant literature published before June 5, 2022. All included documents were screened, summarized, and analyzed. Finally, 68 documents were included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the healthy control group, the expression of circulating miRNA-122 is increased in patients with non-alcoholic fatty liver disease. The level of miRNA-122 may show different expression levels at different stages of non-alcoholic fatty liver disease. miRNA-122 can regulate the expression of downstream-related proteins, influence lipid metabolism, inflammatory response, insulin resistance and other pathogenic factors in non-alcoholic fatty liver disease by targeting base complementary pairing sites on mRNA or directly acting as physiological ligands of some RNA receptors. Different exercise modes can improve non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, patients with non-alcoholic fatty liver disease need to complete at least 120 minutes of moderate-intensity exercise every week to have a positive effect. For patients who can tolerate various exercises, priority should be given to the combination of aerobic and resistance exercises 4–5 times a week. The exercise intensity should be 50%–70% of the maximum heart rate and the exercise should last for > 3 months. For patients with poor tolerance, resistance exercise may be more feasible than aerobic exercise. In addition, patients with non-alcoholic fatty liver disease can also choose proper exercise modes according to their own disease conditions (such as liver enzymes and lipid levels). Exercise can be used as a feasible strategy to prevent non-alcoholic fatty liver disease, reduce liver steatosis, and alleviate liver inflammatory response and insulin resistance. Exercise training can regulate the expression of miRNA-122, but in patients with non-alcoholic fatty liver disease, the effect of exercise on miRNA-122 and its related signal pathways remains to be studied.

Key words: non-alcoholic fatty liver; exercise; miRNA-122; lipid metabolism; inflammatory response; insulin resistance; microRNA

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 31370021 (to JN)

How to cite this article: GUO XY, PENG ZF, HE YM, FANG HB, JIANG N. MiRNA-122 cotributes to the effect of exercise on non-alcoholic fatty liver. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(2):272-279.

0 引言 Introduction

非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除乙醇和其他明确的肝损害因素外, 所引起的以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要临床特征的病理综合征, 其特点是慢性炎症和肝细胞内三酰甘油过度沉积。目前 NAFLD 防治指南建议将运动训练作为 NAFLD 的非药物治疗手段。多项研究表明, 适当的体育锻炼能改善 NAFLD 不同发展阶段的病理因素, 这可归因于运动对 NAFLD 多种致病因素的改善, 包括降低肝脏脂肪含量, 减轻肝脏炎症反应和氧化应激水平^[1]。然而, 运动改善 NAFLD 的分子机制尚不清楚。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种小的非编码单链 RNA, 在各种细胞过程中发挥重要作用。miRNA-122 是肝脏特异性 miRNA, 在维持肝脏内环境稳定中起着重要作用。多项研究表明, 在 NAFLD 患者血清和肝脏中, miRNA-122 表达失调。miRNA-122 敲除小鼠在成年后表现出肝脂肪变性、炎症和纤维化^[2], 这些研究结果表明, miRNA-122 对肝脏代谢和炎症反应具有重要作用。因此, miRNA-122 可能是防治 NAFLD 的潜在作用靶点。近期也有研究表明, 运动训练可调节肝脏 miRNA-122 的表达, 改善脂代谢等过程。然而, miRNA-122 对 NAFLD 相关病理因素的影响、运动改善 NAFLD 的分子机制尚未完全了解, 需要进一步的研究。另外, 关于运动调控肝脏 miRNA-122 表达的相关研究较少。相对来说, 关注的都是与癌症相关, 而从 NAFLD 角度进行的研究较少。在相关文献中, miRNA-122 对 NAFLD 脂代谢、运动调控肝脏 miRNA-122 表达的结果也存在差异。因此, 该文章通过综述 miRNA-122 对 NAFLD 相关病理因素的影响以及运动对 miRNA-122 表达和 NAFLD 发生发展的影响, 探讨 miRNA-122 与 NAFLD 的关系以及 miRNA-122 在运动改善 NAFLD 中的作用, 以期促进 miRNA-122 和运动在 NAFLD 相关代谢疾病中的研究。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者于 2022 年 6 月进行文献检索。

1.1.2 检索文献时限 检索 2022-06-05 前发表的所有文献。

1.1.3 检索数据库 中文数据库: 中国知网、万方数据库和维普数据库; 英文数据库: PubMed、Geenmedical、EBSCO、Medline、Web of Science 和 Elsevier。

1.1.4 检索词 中文检索词包括“非酒精性脂肪肝, microRNA, microRNA-122, miRNA-122, 脂代谢, 炎症反应, 胰岛素抵抗, 运动, 体育活动”; 英文检索词包括“non-alcoholic fatty liver disease, microRNA, microRNA-122, miRNA-122, lipid metabolism, inflammatory response, insulin resistance, Exercise, physical exercise, exercise training”。

1.1.5 检索文献类型 研究论文、学位论文、文献综述和荟萃分析。

1.1.6 检索策略 中文、英文数据库检索策略, 见图 1。

中文数据库检索策略	英文数据库检索策略
#1 非酒精性脂肪肝 [标题/摘要]	#1 Non-alcoholic Fatty Liver Disease [Title/Abstract]
#2 MicroRNA [标题/摘要] OR MicroRNA-122 [标题/摘要]	#2 MicroRNA [Title/Abstract] OR MicroRNA-122 [Title/Abstract]
#3 运动 OR 体育活动 [标题/摘要]	#3 Exercise OR Exercise Training OR Physical Exercise [Title/Abstract]
#4 #1 AND #2	#4 #1 AND #2
#5 #1 AND #2 AND 脂代谢 [标题/摘要]	#5 #1 AND #2 AND Lipid Metabolism [Title/Abstract]
#6 #1 AND #2 AND 炎症因子 [标题/摘要]	#6 #1 AND #2 AND Inflammatory Response [Title/Abstract]
#7 #1 AND #2 AND 胰岛素抵抗 [标题/摘要]	#7 #1 AND #2 AND Insulin Resistance [Title/Abstract]
#8 #1 AND #3	#8 #1 AND #3
#9 #1 AND #3 AND 脂代谢 [标题/摘要]	#9 #1 AND #3 AND Lipid Metabolism [Title/Abstract]
#10 #1 AND #3 AND 炎症因子 [标题/摘要]	#10 #1 AND #3 AND Inflammatory Response [Title/Abstract]
#11 #1 AND #3 AND 胰岛素抵抗 [标题/摘要]	#11 #1 AND #3 AND Insulin Resistance [Title/Abstract]
#12 #2 AND #3	#12 #2 AND #3
#13 #1 AND #2 AND #3	#13 #1 AND #2 AND #3

图 1 | 中文、英文数据库检索策略图

1.1.7 检索文献量 中文文献 181 篇, 英文文献 523 篇。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ① miRNA-122 与 NAFLD 脂代谢、炎症反应、胰岛素抵抗研究相关的文献; ② 运动与 NAFLD 脂代谢、炎症反应、胰岛素抵抗密切相关的文献; ③ 运动与 miRNA-122 相关的文献; ④ 在以 NAFLD 患者为研究对象的文章中, 将健康人群作为对照组的文献; ⑤ 内容相似文献选择近期或在权威杂志上发表的文献。

排除标准: ① 与综述研究目的无关的文献; ② 具有高度重复性的学术研究; ③ 无法获得全文的文献; ④ 发表内容陈旧, 相关性较低及内容无关的学术研究; ⑤ 对照组不是健康受试者的文献; ⑥ 未给出具体受试者筛选方法和运动干预方案的文献。

1.3 资料整合 共检索到 704 篇相关文献, 排除 636 篇文献, 最终纳入 68 篇文献, 其中英文文献 60 篇、中文文献 8 篇。文献检索流程见图 2。

2 结果 Results

2.1 miRNA-122 与 NAFLD 相关致病因素

2.1.1 miRNA-122 在 NAFLD 中表达失调 miRNA-122 是成人肝脏中含量最丰富的 miRNA, 分别占成年小鼠和人类整个肝脏 miRNA 的 70% 和 52%, 在其他细胞类型中的表达可以忽略不计。因此, 它被认为是一种

中国知网、万方、维普、PubMed、Geenmedical、EBSCO、Medline、Web of Science 和 Elsevier 等数据库, 检索 2022-06-05 前发表的所有文献资料

以“non-alcoholic fatty liver disease, microRNA, microRNA-122, miRNA-122, lipid metabolism, inflammatory response, insulin resistance, Exercise, physical exercise, exercise training”为英文检索词, 以“非酒精性脂肪肝, microRNA, microRNA-122, 脂代谢, 炎症反应, 胰岛素抵抗, 运动, 体育活动”为中文检索词

共检索到 704 篇相关文献, 中文 181 篇, 英文 523 篇

通过阅读文献标题和摘要, 按照纳入和排除标准, 共排除 517 篇

对初筛文献进行精细阅读、二次分析排除 119 篇

最终纳入文献 68 篇

排除原因:
(1) 与脂代谢、炎症反应、胰岛素抵抗相关性低;
(2) 发表内容陈旧;
(3) 无法获得全文的文献;
(4) 与综述研究目的不相符;
(5) 与其他文献具有高度重复性

排除原因:
(1) 与综述研究目不相符;
(2) 对照组不是健康受试者;
(3) 与其他文献内容相似;
(4) 与综述研究目的相关性较低;
(5) 未给出具体受试者筛选方法;
(6) 未给出具体的运动干预方案

图 2 | 文献筛选流程图

肝细胞特异性 miRNA^[3]。NAFLD 是以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要临床特征的病理综合征, 肝细胞中脂质的过度积累是 NAFLD 肝脂肪变性的第一个可识别阶段。这些聚集的脂质以微泡或大泡的形式可能引起肝细胞损伤, 导致 NAFLD 发展到晚期, 即以炎症和肝纤维化为特征的非酒精性脂肪性肝炎。非酒精性脂肪性肝炎患者进一步恶化, 可发展为肝硬化和/或肝癌。通过使用肝细胞特异性 Dicer 敲除小鼠研究 miRNA 在肝脏中的广泛功能, SEKINE 等^[4]发现肝细胞特异性 Dicer1 敲除小鼠肝细胞中的 miRNA 加工被阻断, 导致肝细胞中所有 miRNA 丢失; 并且这些小鼠逐渐出现了肝脂肪变性、炎症和肝癌, 这与 miRNA-122 敲除小鼠的研究结果相似。这表明 miRNA-122 在维持肝脏正常功能上发挥重要作用。然而, 在 NAFLD 相关的研究中, miRNA-122 的表达是失调的。

(1) 肝脏 miRNA-122 表达与 NAFLD: 在饮食诱导的 NAFLD 动物模型中, JIN 等^[5]研究表明, 在高脂饮食诱导的单纯性脂肪肝和脂肪性肝炎大鼠肝脏中, miRNA-122 表达均增加。但 ALISI 等^[6]研究表明, 在不同饮食诱导的 NAFLD 大鼠肝脏中 miRNA-122 的表达显著下调。在游离脂肪酸诱导的脂肪变性肝细胞和链脲佐菌素和高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎小鼠中 miRNA-122 表达也显著下调^[7], 这可能是由于模型构建的差异导致研究结果不同, 见表 1。CHEUNG 等^[8]研究表明, 在非酒精性脂肪性肝炎患者肝脏中 miRNA-122 的表达显著降低。但也有研究报道, 在单纯性脂肪变性和脂肪性肝炎患者肝脏中, miRNA-122 相对表达量均升高^[9]。MIYAAKI 等^[10]指出, 轻度脂肪变性患者的肝脏 miRNA-122 水平明显低于重度脂肪变性, 轻度纤维化患者的肝脏 miRNA-122 水平显著高于重度纤维化患者, 这表明 miRNA-122 的表达水平可能随着疾病的发展进程发生改变。同样, PIROLA 等^[11]对单纯性脂肪变性患者和非酒精性脂肪性肝炎患者进行研究发现, 与对照组相比, 单纯性脂肪变性患者肝脏 miRNA-122 表达升高, 与单纯性脂肪变性患者相比, 非酒精性脂肪性肝炎患者肝脏 miRNA-122 表达下调, 相关研究见表 2。这进一步证明, miRNA-122 可能在脂肪肝疾病的不同阶段表现出不同的表达水平, 在 NAFLD 疾病早期, 肝脏可能通过上调 miRNA-122 的表达来防御肝脏脂肪变性, 而在非酒精性脂肪性肝炎中, miRNA-122 的下调可能与 NAFLD 的进一步恶化有关。

(2) 循环 miRNA-122 水平在 NAFLD 中增加: 血清 miRNA-122 水平可能代表 NAFLD 疾病诊断新的非侵入性生物标志物。CERMELLI 等^[12]研究表明, 与健康对照组相比, 单纯性脂肪变性患者的血清 miRNA-122 水平较高; 与单纯性脂肪变性患者相比, 非酒精性脂肪性肝炎患者的血清 miRNA-122 水平进一步增加。他们还观察到, miRNA-122 与丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶呈强正相关, 与总胆固醇水平和低密度脂蛋白之间也呈正相关。YAMADA 等^[13]研究也表明, 在诊断为 NAFLD 的患者中, 血清 miRNA-122 水平较高, 血清 miRNA-122 水

表 1 | 非酒精性脂肪肝动物模型中肝脏 miRNA-122 表达情况

第一作者	发表年份	研究对象	模型构建	研究结果
JIN ^[5]	2009	SD 大鼠	高脂饮食喂养 4 周或 12 周	大鼠肝脏 miRNA-122 的表达增加
ALISI ^[6]	2011	SD 大鼠	3 个月不同的饮食: 高脂、高果糖标准饮食和高脂高果糖饮食	在不同饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脏中 miRNA-122 的表达均降低
WU ^[7]	2017	人肝癌细胞系 HepG2 和 Hun7, C57BL/6J 小鼠	油酸和棕榈酸以 2:1 的比例混合, 建立脂质累积细胞模型; 小鼠单次皮下注射链脲佐菌素并以高脂肪饮食喂养 8 周	在脂肪变性肝细胞和非酒精性脂肪性肝炎小鼠中 miRNA-122 表达均降低

表 2 | 非酒精性脂肪肝患者中肝脏 miRNA-122 表达情况

第一作者	发表年份	研究对象	诊断标准	研究结果
CHEUNG ^[8]	2008	非酒精性脂肪性肝炎患者	每个受试者接受常规临床评估、放射学、生化和血清学检查, 选择肝酶异常或脂肪影像学提示为非酒精性脂肪性肝炎患者, 随后进行经皮肝活检, 并使用非酒精性脂肪性肝炎临床评分标准进行评分	非酒精性脂肪性肝炎患者肝脏中 miRNA-122 的表达降低
黄慧 ^[9]	2013	非酒精性脂肪性肝炎患者	腹部彩超结果提示脂肪肝患者伴肝纤维化, 活检后确诊为脂肪肝, 并对非酒精性脂肪性肝炎患者进行疾病评分	在单纯性脂肪变性和非酒精性脂肪性肝炎患者肝脏中, miRNA-122 相对表达量均增加
MIYAAKI ^[10]	2014	非酒精性脂肪性肝炎患者	通过肝脏活检以及超声判断是否为非酒精性脂肪性肝炎患者	轻度脂肪变性患者的肝脏 miRNA-122 水平明显低于重度脂肪变性, 轻度纤维化患者的肝脏 miRNA-122 水平显著高于重度纤维化患者
PIROLA ^[11]	2015	非酒精性脂肪性肝炎患者	通过血清生化测定和肝脏超声检查判断是否为非酒精性脂肪性肝炎患者, 并对非酒精性脂肪性肝炎患者进行肝脏活检和组织病理学评估	与对照组相比, 单纯性脂肪变性患者肝脏 miRNA-122 表达增加, 与单纯性脂肪变性患者相比, 非酒精性脂肪性肝炎患者肝脏 miRNA-122 表达降低

平与肝脏脂肪变性的严重程度相关。同样, 陈轶等^[14]报道, 单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎患者血清中 miRNA-122 的表达均明显升高。SALVOZA 等^[15]研究表明, 在 NAFLD 患者中 miRNA-122 的血清水平显著升高, miRNA-122 与低密度脂蛋白-胆固醇和三酰甘油水平呈正相关, 与小叶炎症和肝细胞气球形成之间存在正相关^[16], 并且 ROC 曲线分析结果表明, 血清 miRNA-122 的预测价值高于丙氨酸氨基转移酶。从单纯性脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎, 血清 miRNA-122 水平与组织病理学特征之间呈正相关^[17-18]。这些结果提示 miRNA-122 可能作为诊断 NAFLD 和评估组织学病变严重性的一种新的生物学标志物^[19], 同时有望成为一个潜在的治疗靶点。此外, BRANDT 等^[20]研究也表明, 循环 miRNA-122 高表达与肥胖儿童 NAFLD 发病率之间存在明显的相关性, 肥胖儿童的 miRNA-122 水平也可能是儿科 NAFLD 诊断的潜在生物标志物。上述多项研究均表明, NAFLD 患者血清 miRNA-122 表达水平明显升高, 且 miRNA-122 水平随着 NAFLD 患者脂肪肝的严重程度增加而显著升高^[21], 相关研究见表 3。

2.1.2 miRNA-122 与 NAFLD 脂质代谢 NAFLD 脂肪变性是由于脂肪组织中脂肪酸的输送增加, 伴随着脂质降解和新生脂质合成之间的不平衡, 导致肝脏中脂质的过度积累而引发的。在肝脏中, 26% 的三酰甘油来自脂肪从头合成^[22]。在 NAFLD 患者中, 脂肪生成途径增加, 脂肪生成率是健康个体的 3 倍^[23]。此外, 在患有 NAFLD 的患者和动物模型肝脏中, 参与脂肪酸和胆固醇合成的固醇调节元件结合蛋白 1/2 (sterol regulatory element binding protein 1/2, SREBP1/2) 的表达/活性持续增加^[24], 参与脂肪酸 β-氧化的主转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 α(peroxisome proliferators-activated receptors α, PPARα) 的表达/激活显著减少。这些

表 3 | 非酒精性脂肪肝患者中循环 miRNA-122 表达情况

第一作者	发表年份	研究对象	研究结果
CERMELLI ^[12]	2011	慢性丙型肝炎和非酒精性脂肪肝患者	与健康对照组相比, 单纯性脂肪变性患者血清 miRNA-122 水平增加, 非酒精性脂肪性肝炎患者血清 miRNA-122 水平进一步增加。此外, miRNA-122 与丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶呈强正相关, 与总胆固醇水平和低密度脂蛋白之间也呈正相关
YAMADA ^[13]	2013	非酒精性脂肪肝患者	在非酒精性脂肪肝患者中, 血清 miRNA-122 水平增加, 并且血清 miRNA-122 水平与肝脂肪变性的严重程度相关, 血清 miRNA-122 水平可能是判断非酒精性脂肪肝的生物标志物
陈轶 ^[14]	2015	高脂血症患者、非酒精性单纯性脂肪肝以及非酒精性脂肪性肝炎患者	非酒精性单纯性脂肪肝以及非酒精性脂肪性肝炎患者血清中 miRNA-122 的表达均明显增加
SALVOZA ^[15]	2016	非酒精性脂肪肝患者	在非酒精性脂肪肝患者中 miRNA-122 的血清水平显著增加, miRNA-122 与低密度脂蛋白-胆固醇和三酰甘油水平呈正相关, 与小叶炎症和肝细胞气球形成之间存在正相关, ROC 曲线的分析结果表明, 血清 miRNA-122 的预测价值高于丙氨酸氨基转移酶
AUGUET ^[16]	2016	肥胖女性	非酒精性脂肪性肝炎患者外周循环中 miRNA-122 的水平高于单纯性脂肪变性患者。外周循环中 miRNA-122 的水平是与预测疾病严重程度的重要因子
JAMPOKA ^[17]	2018	非酒精性脂肪肝患者	非酒精性脂肪肝患者的血清 miRNA-122 水平明显增加, 并且血清 miRNA-122 水平与体质指数、NAS 评分和肝脏纤维化阶段显著相关, 表明 miRNA-122 是非酒精性脂肪肝的有效生物标志物
DAN ^[18]	2018	伴有或不伴有非酒精性脂肪性肝病	伴有非酒精性脂肪肝的 2 型糖尿病患者血浆 miRNA-122 水平增加, 血浆 miRNA-122 水平是肝的 2 型糖尿病非酒精性脂肪肝早期诊断和风险评估的潜在新工具
BRANDT ^[20]	2018	肥胖儿童	循环 miRNA-122 高表达与肥胖儿童非酒精性脂肪肝发病率之间存在明显的相关性, 肥胖儿童的 miRNA-122 水平也可能是儿科非酒精性脂肪肝诊断的潜在生物标志物
张广玉 ^[21]	2019	高脂血症和非酒精性脂肪肝患者	非酒精性脂肪肝患者血清 miRNA-122 表达水平明显增加, miRNA-122 的表达水平随着脂肪肝严重程度而增加

研究表明, 在 NAFLD 中脂质代谢发生了紊乱, 脂质代谢紊乱导致肝脏中大量脂质沉积, 从而导致肝细胞脂肪变性。因此, 改善脂质代谢对改善 NAFLD 具有重要意义。

刘丽雅^[25] 研究表明, 与对照组相比, 高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠肝脏中 miRNA-122 表达明显降低, 脂肪酰合酶蛋白和 mRNA 表达显著升高, 肝组织有明显的脂肪性炎症改变, 这提示 miRNA-122 可能在肝脏脂类代谢过程中发挥重要的调控作用, 并参与 NAFLD 的病理生理学过程。NAFLD 的致病因素包括肝细胞内脂肪酸的过度积累, 这可归因于肝内三酰甘油从头合成升高和 β -氧化还原下降。

miRNA-122 是脂质代谢的关键, 肝脏 miRNA-122 的表达与脂肪生成基因的表达呈负相关, miRNA-122 可能通过抑制脂肪生成基因的表达在肝脏中发挥抗脂肪生成的作用。在使用 HEG2 细胞的体外研究中, miRNA-122 的沉默导致 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase, HMGCR) 和脂肪酰合酶 (fatty acid synthase, FAS)、SREBP-1c 的过表达, 而 miRNA-122 的表达可导致这些基因的表达水平显著降低^[8]。同样, MIYAAKI 等^[10] 发现, miRNA-122 敲除导致脂质代谢基因 (如 FAS、HMGCR、SREBP) 上调。miRNA-122 肝脏特异性敲除小鼠脂蛋白合成增强但分泌减少, 肝脏三酰甘油含量增加^[26]。WU 等^[7] 研究发现, 在游离脂肪酸诱导前用 miRNA-122 模拟物转染肝细胞, 可通过降低阴离子 mRNA 的稳定性, 上调法尼基 X 受体和小异二聚体伴侣信号传导抑制体外脂滴形成和三酰甘油积聚。miRNA-122 还可通过靶向三酰甘油生物合成途径中的 1-酰基-sn-甘油-3-磷酸酰基转移酶 β -1(1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase-beta-1, AGPAT1) 和二酰基甘油-酰基转移酶-1(diaclyglycerol-acyltransferase-1,

DGAT1) 来减少三酰甘油的积累^[27]。此外, 在高脂饮食喂养的小鼠中, miRNA-122 拮抗剂通过减少 β -氧化而恶化脂肪肝, 在小鼠肝脏中, 随着 miRNA-122 水平的降低, 脂肪滴和总三酰甘油含量增加, β -氧化和能量消耗减少^[28]。在游离脂肪酸诱导剂处理的小鼠中抑制 miRNA-122 可增加食物摄入和三酰甘油合成途径的基因表达, 增加肝脏和肌肉组织中的三酰甘油水平, 降低 β -羟基丁酸酯的表达, 抑制 β -氧化。这些结果表明, miRNA-122 的表达对 NAFLD 具有保护作用, miRNA-122 可能通过调节三酰甘油代谢和胆固醇生物合成途径中的脂质生成基因及脂肪 β -氧化, 在脂质稳态中发挥重要作用。

然而, 也有研究表明, miRNA-122 的表达促进 NAFLD 脂代谢紊乱。正常小鼠中 miRNA-122 抑制导致肝脏脂肪 β -氧化增加, miRNA-122 靶点沉默信息调节因子 2 相关酶 6(sirtuin6, SIRT6) 参与脂肪合成相关基因表达和脂肪 β -氧化^[29]。高脂饮食喂养小鼠肝脏和棕榈酸干预 HepG2 细胞中, miRNA-122 的表达增加, FAS、乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC) 的 mRNA 及蛋白表达增加, 肉毒碱棕榈酰转移酶 1A(carnitine palmitoyl transferase 1A, CPT1A) 的 mRNA 及蛋白表达减少^[30]。ESAU 等^[31] 在正常小鼠中抑制 miRNA-122 表达可降低血浆总胆固醇水平, 增加肝脏脂肪氧化, 降低肝脏脂肪和总胆固醇合成速率; 同样, 在饮食诱导的肥胖小鼠模型中抑制 miRNA-122 后, 肝脏和血浆总胆固醇、三酰甘油水平降低, 肝脏脂肪氧化增加, 肝脏脂肪变性显著改善, 同时伴有几种脂质合成相关基因的减少。在游离脂肪酸处理的 HepG2 或 Huh-7 细胞中敲除 miRNA-122 后, 可以有效抑制过度脂质沉积和三酰甘油分泌^[32]。SENDI 等^[33] 报道, miRNA-122 抑制可通过下调几种在胆固醇生物合成中起作用的基因来降低血清胆固醇水平, 在 miRNA-122 抑制后, 胆固醇生物合成相关基因 HMGCR 表达降低, 胆固醇合成胆酸的限速酶 CYP7A1 表达增加。这些研究表明, 抑制 miRNA-122 可以降低循环中的三酰甘油和总胆固醇水平, 并且 miRNA-122 对脂质生物合成的影响是通过调节脂质生物合成相关基因表达介导的。此外, LONG 等^[32] 报道, 抑制 miRNA-122 可通过上调沉默信息调节因子 1 和激活 AMPK 通路抑制脂肪生成, 进而改善 NAFLD 脂肪变性和脂肪生成, 保护肝细胞免受 NAFLD 等脂质代谢紊乱的损害。

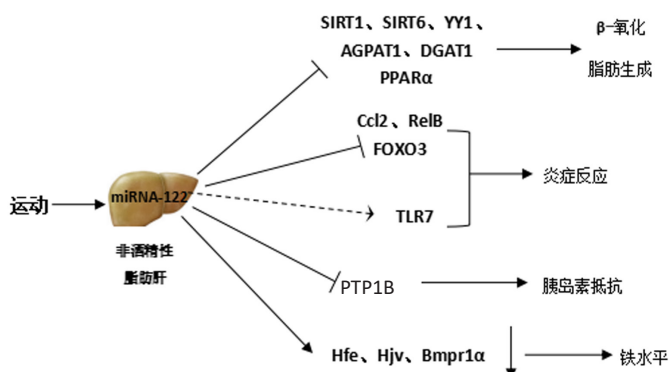
综上所述, miRNA-122 参与 NAFLD 脂质代谢过程, 其作用机制可能是通过调控 FAS、ACC、SREBP-1c、HMGCR 等脂质生物合成相关基因表达和脂肪 β -氧化间接参与脂质代谢过程。

2.1.3 miRNA-122 与 NAFLD 炎症反应 肝细胞内脂质的积累可触发慢性炎症反应, 炎症反应是 NAFLD 发生和发展的关键因素^[34]。研究表明, 促炎基因的重要核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B) 及其产物的过度表达可能参与 NAFLD 肝脏炎症的发生和发展。在 NAFLD 动物模型和患者的肝脏中, 促炎基因的重要核因子 κ B 显著升高^[35]。HAJIGHASEM 等^[36] 研究表明, NAFLD 可能与促炎症递质如白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 β 的大量释放和上调有关。在 NAFLD 大鼠肝脏中, 炎症递质肿瘤坏死因子 α 和肿瘤坏死因子 β 含量增加, 肝小叶有轻度至中度的炎性细胞浸润^[37]。这表明, 减轻 NAFLD 炎症因子表达, 改善机体炎症反应可能有助于减缓 NAFLD 的进程。

研究表明, miRNA-122 的基因缺失严重影响肝脏脂质代谢, 导致肝脏微结构退化和炎症反应, 并且随着小鼠年龄的增长, 这些病理改变发展为非酒精性脂肪性肝炎和肝纤维化^[2]。在肝脏类器官中的研究也表明, miRNA-122 的抑制导致炎症、坏死、脂肪变性和纤维化, 并且 miRNA-122 抑制剂感染后, 白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 表达显著增加^[33]。此外, CLARKE 等^[38] 研究结果表明, 肝细胞中 miRNA-122 的降低与 NAFLD 相关。由此可知, miRNA-122 对肝脏炎症反应也是至关重要的。HSU 等^[2] 研究表明, miRNA-122 的缺失导致小鼠肝脂肪变性和肝脏炎症反应的发展与促炎细胞因子白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 的过度分泌有关, 并且 miRNA-122 可通过抑制其靶点 Ccl2 的表达增强肝脏的抗炎作用。miRNA-122 敲除小鼠肝脏中促炎性趋化因子 Ccl2、Ccl4、Ccl20、Cxcl2、Cxcl10 和 RelB 的表达增加^[39]。而 miRNA-122 敲除小鼠中 miRNA-122 水平的恢复可通过抑制趋化因子 Ccl2 逆转肝脏炎症反应, 该靶点显示可在肝内招募 CD11b^{hi}Gr1⁺ 炎症细胞和促纤维化 Kruppel 样因子 6(Kruppel like factor 6, KLF6)^[40]。这些结果表明, miRNA-122 可能通过靶向炎症相关通路的蛋白 (如促炎性趋化因子 CCL2、RelB) 间接调控

炎症因子的表达，进而参与 NAFLD 炎症反应。然而，miRNA-122 是否还有其他参与炎症反应的靶向因子？这还需要进一步研究。除了通过靶向 mRNA 上的碱基互补配对位点进行翻译抑制或直接对 mRNA 进行降解，miRNAs 还可以直接作为某些 RNA 受体的生理配体。WANG 等^[41]报道，受损小鼠肝细胞释放的循环 miRNA-122 在巨噬细胞中可结合 Toll 样受体 7 并激活炎症反应，导致巨噬细胞 M1 极化和炎症细胞因子的分泌，如白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α。

2.1.4 miRNA-122 与 NAFLD 其他致病因素 铁代谢受损与 NAFLD 炎症有关。研究表明，肝脏 miRNA-122 的表达对于预防血浆和肝脏铁缺乏、低铁利用率引起的造血损伤以及脾脏髓外红细胞生成至关重要^[42]。CASTOLDI 等^[42]报道 miRNA-122 参与维持系统性铁稳态，有效且特异性地抑制 miRNA-122 可导致野生型小鼠血浆和肝脏铁水平降低，造血受损，髓外红细胞生成增加。此外，在肝组织和小鼠原代肝细胞中，miRNA-122 缺失直接增加了控制全身铁水平的 hepcidin 转录激活剂的 mRNA 表达，如血色沉着症基因 (hemochromatosis, Hfe)、铁调素调节蛋白 (hemojuvelin, HJV)、骨形态发生蛋白受体 1A 型 (bone morphogenetic protein receptor type 1A, Bmpr1a)^[42]。此外，NAFLD 的进展还与胰岛素抵抗有关。体内和体外研究表明，在高脂饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠中，肝脏 miRNA-122 水平降低，miRNA-122 可以在肝脏中调控蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 相关的胰岛素抵抗^[43]，见图 3。



图注：→：调节；—：抑制；---：结合；↓：下降
图 3 | miRNA-122 与 NAFLD 作用机制图

2.2 运动对 NAFLD 及 miRNA-122 表达的影响

2.2.1 运动对 NAFLD 的影响 NAFLD 被认为是一种复杂的疾病，是许多环境和遗传因素相互作用的结果。生活方式的改变，特别是营养过剩以及缺乏运动，是引起 NAFLD 的主要环境因素。脂肪酸积累、炎症和胰岛素抵抗是 NAFLD 发生和发展的主要病理事件^[44]。近年来，随着肥胖、2 型糖尿病和代谢综合征流行的增加，NAFLD 的发病率迅速上升。根据现有证据，除运动和饮食干预外，尚未开发出治疗 NAFLD 的特定药物^[45]。通过定期锻炼，早期 NAFLD 可以得到很好的控制，经常性运动被认为是当前克服与脂肪肝相关的肝脏病理学最有效的策略^[46]。

HASHIDA 等^[47]对有氧运动和抗阻运动进行系统评价发现，对于有氧运动，中位有效方案为 4.8 代谢当量，40 min/次，每周 3 次，持续 12 周；对于抗阻运动，中位有效方案为 3.5 代谢当量，45 min/次，3 次/周，持续 12 周；两种运动方式的持续时间、频率或运动量之间没有显著差异，这表明中等强度的有氧或抗阻运动可改善肝脏脂肪变性。KATSAGONI 等^[48]的一项荟萃分析也表明，有氧运动和抗阻运动均对肝脏参数有改善作用，且两种运动方式间没有显著差异，但与中低运动量 (120 min ≤ 每周运动时长 < 180 min) 的中等强度运动训练相比，高强度间歇训练可能在减少肝脏脂肪变性方面产生更大的益处，而中高运动量 (每周运动时长 ≥ 180 min) 的中等强度持续训练比高强度间歇训练更为有益。MEDRANO 等^[49]的荟萃分析表明，运动干预显著降低儿童和青少年的肝脏脂肪含量和 NAFLD 患病率，有氧和抗阻运动在高强度或中等至高强度运动下，运动时间 ≥ 60 min/次、每周 3 次的最低频率可显著降低肝脏脂肪含量。这表明，每周至少进行 120 min 的中等强度运动才可能对 NAFLD 产生积极的改善作用。ZHOU 等^[50]分析了 4 种运动对 NAFLD 患者血脂和肝酶的干预效果，结果表明，有氧和抗阻运动结合的干预效果

优于高强度间歇训练，高强度间歇训练优于抗阻运动，抗阻运动优于有氧运动。

BABU 等^[51]对 316 例 NAFLD 患者进行荟萃分析发现，运动对缓解 NAFLD 有积极影响，但不会显著减轻体重；单独有氧运动显著降低肝内脂质、丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶；阻力训练显著降低总胆固醇和三酰甘油；有氧和抗阻运动结合显著降低了肝内脂质。XIONG 等^[52]报道，有氧运动可以显著降低 NAFLD 患者的体质指数、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、低密度脂蛋白、三酰甘油、胆固醇水平，增加 NAFLD 患者的高密度脂蛋白水平；抗阻运动可以显著降低 NAFLD 患者的天冬氨酸氨基转移酶、胆固醇水平；高强度间歇训练可显著降低 NAFLD 患者的丙氨酸氨基转移酶。同样，另一项样本量更大的荟萃分析表明，有氧运动和阻力运动能显著改善肝脏酶、血脂和血糖参数，尤其是内脏脂肪组织^[53]。高强度间歇训练在肝脏脂肪方面的改善与中等强度持续训练相当^[54]。这表明，不同的运动方式对 NAFLD 均有改善作用，但对 NAFLD 相关参数的干预效果不同，相关研究见表 4。

表 4 | 运动与非酒精性脂肪肝的相关荟萃分析文献

第一作者	发表年份	研究对象	运动方式	运动强度	结果与讨论
HASHIDA ^[47]	2017	非酒精性脂肪肝患者	AT、RT	有氧运动: 3 次/周, 40 min/次; 抗阻运动: 3 次/周, 45 min/周, 持续 12 周	中等强度的 AT 或 RT 均可改善肝脏脂肪变性, 但是两种运动方式之间没有显著差异
KATSAGONI ^[48]	2017	非酒精性脂肪肝患者	AT、RT	低至中等强度运动	AT 和 RT 均对肝脏参数有改善作用, 且两种运动方式间没有显著差异, 但与中低运动量 (120 min ≤ 每周运动时长 < 180 min) 的中等强度运动训练相比, 高强度间歇训练可能在减少肝脏脂肪变性方面产生更大的益处, 而中高运动量 (每周运动时长 ≥ 180 min) 的中等强度持续训练比高强度间歇训练更为有益
MEDRANO ^[49]	2018	儿童和青少年非酒精性脂肪肝患者	AT、RT	每周 3 次, 每次运动时间 60 min 以上, 至少运动 8 周	运动干预显著降低儿童和青少年的肝脏脂肪含量和非酒精性脂肪肝患病率, 高强度或中等至高强度的 AT 和 RT 均可显著降低肝脏脂肪含量
ZHOU ^[50]	2021	非酒精性脂肪肝患者	AT、RT、HIIT	运动干预时间至少 4 周, 每周运动次数不少于 3 次, 每次运动时间不低于 30 min	4 种运动对非酒精性脂肪肝患者血脂和肝酶的干预效果依次为 AT+RT > HIIT > RT > AT
BABU ^[51]	2021	非酒精性脂肪肝患者	AT、RT	30-60 min/次, 四五次或两三次/周, 持续 12 周	运动可能在不显著减轻体质量的情况下缓解非酒精性脂肪肝病情, AT 显著降低肝内脂质、丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶, RT 显著降低总胆固醇和三酰甘油; AT+RT 可显著降低肝内脂质
XIONG ^[52]	2021	非酒精性脂肪肝患者	AT、RT、HIIT	以 40%-70% 最大心率或 60%-85% 最大摄氧量进行运动, 40 min 左右/次, 3-5 次/周, 至少运动 8 周	AT 可以显著降低非酒精性脂肪肝患者身体质量指数、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、低密度脂蛋白、三酰甘油、胆固醇, 增加非酒精性脂肪肝患者的高密度脂蛋白; RT 可以显著降低非酒精性脂肪肝患者的天冬氨酸氨基转移酶、胆固醇水平; 高强度间歇训练可显著降低非酒精性脂肪肝患者的丙氨酸氨基转移酶
FU ^[53]	2022	非酒精性脂肪肝患者	AT、RT	3-5 次/周, 运动持续时间最长为 48 周, 最短为 8 周	AT 和 RT 均能显著改善肝脏酶、血脂和血糖参数, 尤其是内脏脂肪组织
SABAG ^[54]	2022	脂肪变性患者	HIIT、MICT	3 次/周, 持续 12 周	HIIT 与 MICT 均可以改善肝脏功能, 但二者对肝脏脂肪方面的改善相当

表注: AT 为有氧运动, RT 为抗阻运动, HIIT 为高强度间歇训练, AT+RT 为有氧合并抗阻运动, MICT 为中等强度连续运动

因此, NAFLD 患者也可根据自身的疾病情况选择运动方式, 如胆固醇或天冬氨酸氨基转移酶水平较高的患者可以进行有氧或抗阻运动, 丙氨酸氨基转移酶水平高的患者采用有氧或高强度间歇训练。

虽然运动训练能有效改善 NAFLD, 但运动产生有益作用的潜在机制尚不清楚。一些针对 NAFLD 患者和动物模型的研究表明, 运动可能通过降低肝细胞脂质含量, 提高胰岛素敏感性, 减轻肝脏炎症反应和氧化应激水平来防治该疾病的发生发展, 相关研究见表 5。在高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠中, 8 周跑台运动改善了肝脂滴大小, 降低了三酰甘油水平, 并减少了肝脏的损伤^[55]。在高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠中, 8 周有氧、抗阻和联合训练均可控制体质量, 改善胰岛素抵抗, 降低血清丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶水平, 且抗阻训练似乎对改善 NAFLD 更有效^[56]。在果糖喂养的 Wistar 大鼠中, 8 周中等强度跑台运动可通过调控肝脏肾素-血管紧张素系统发挥肝脏保护作用, 进而改善糖脂代谢紊乱、肝脏损伤和炎症反应, 并抑制 NAFLD 进展^[57]。同样, DINIZ 等^[58] 研究报道, 8 周中等强度跑台运动略微改善了肥胖小鼠的大泡性脂肪变性及全身胰岛素抵抗, 降低了肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 10、单核细胞趋化因子 1 和白细胞介素 6 的表达, 并减轻了肝脏炎症反应。MELO 等^[59] 研究表明, 8 周跑台运动使脂滴缩小和脂质累积标记物减少, 改善了高脂饮食诱导的肝纤维化, 减少了肝脏炎症和氧化应激。这表明有氧运动和抗阻运动均可改善 NAFLD, 抗阻运动在改善 NAFLD 病理上更显著。中等强度的有氧运动通过调节糖脂代谢紊乱、减轻 NAFLD 炎症反应和胰岛素抵抗来改善 NAFLD。此外, FREDRICKSON 等^[60] 认为, 高强度运动在改善非酒精性脂肪性肝炎疾病进展方面比中等强度运动更有效, 包括显著改善肝脏炎症和脂质生物合成。张树玲等^[61] 实验表明, 运动对 NAFLD 肝内脂质沉积及肝脏脂肪变性程度的改善作用可能与 JAK2/STAT5 信号通路有关。

综上所述, 运动是减轻肝脂肪变性、降低肝脏炎症反应和胰岛素抵抗、防治 NAFLD 的可行策略。不同的运动方式和运动强度均可改善 NAFLD 病理进程。然而, 运动改善 NAFLD 的分子机制尚未完全了解, 还需要更多的研究来探讨其中的作用机制。

2.2.2 运动对循环 miRNA-122 水平的影响 miRNA-122 在维持肝脏正常功能上发挥重要作用。研究表明, 适量的体育运动似乎能够调节 miRNA-122 的表达。BRANDSTETTER^[62] 对 15 名男性进行铁人三项等力竭运

动, 随后测定赛前、赛后以及赛后 1 d 和 7 d 运动员的全血 microRNA 表达谱, 结果发现, 成熟 miRNA-122 水平在比赛后直接下调了 2 倍以上, 甚至在比赛结束后 1, 7 d 仍低于赛前水平。CUI 等^[63] 对 18 名健康的年轻男性进行短跑间歇骑车训练后, 其循环 miRNA-122 水平下降, 并且 miRNA-122 水平与峰值功率比相关。然而, 在马拉松小鼠模型的研究中, 3 周自主跑轮运动后, 经长期选定的马拉松小鼠循环 miRNA-122 水平高于未经选择的对照组^[64]。另一项研究也表明, 9 d 的跑步机训练增加了小鼠循环 miRNA-122 水平, 并通过靶向内皮细胞中 AGPAT1 表达增强脂肪酸的利用, 促进血管生成^[65]。这些结果表明, 短期、顺时的运动降低了循环 miRNA-122 水平, 而长期的运动训练增加了循环 miRNA-122 水平, 相关研究见表 6。

2.2.3 运动对肝脏 miRNA-122 表达的影响 运动似乎能够通过调节 miRNA-122 来防治 NAFLD 的发生和发展, 相关研究表明, 运动训练可作为诱导 miRNA-122 改善 NAFLD 的非药理学干预手段, 见表 7。朱磊^[66] 的研究表明, 耐力训练和低氧耐力训练下调了肥胖大鼠肝脏 miRNA-122 表达, 提高了脂代谢相关因子过氧化物酶体增殖物激活受体 β (peroxisome proliferators-activated receptors β , PPAR β)、肉毒碱棕榈酰转移酶 1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)、FAS、ACC 的表达, 减轻了大鼠肥胖。然而, DE MENDONCA 等^[67] 的研究表明, 8 周有氧训练降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠血清 miRNA-122 水平, 增加肝组织 miRNA-122 表达, 降低了肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ) 和炎症标志物白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 的表达, 减弱肥胖诱导的脂肪细胞肥大, 改善肥胖小鼠的胰岛素抵抗和肝脂肪变性。KALAKI-JOUYBARI 等^[68] 对高脂饮食诱导的糖尿病 NAFLD 大鼠的研究表明, 高强度间歇训练和持续耐力训练均增加 NAFLD 糖尿病大鼠肝脏 miRNA-122 的表达, 降低脂代谢相关因子 FAS、ACC、SREBP-1 的表达, 减轻肝脏脂肪变性, 这可能是由于研究模型所处的病理阶段不同, 在肥胖的初期, miRNA-122 可能作为一种代偿因子, 在肝脏中表达增加, 而运动抑制了肥胖的发生, 进而恢复 miRNA-122 的表达。但随着肥胖的加重, miRNA-122 不足以代偿, 且表达减少, 加重疾病的发展, 这时运动可能通过上调 miRNA-122 的表达来改善肥胖和 NAFLD。此外, 也可能是选用的实验对象不同或运动干预方式和运动干预强度不同所致。

表 5 | 运动与非酒精性脂肪肝的相关研究汇总表

第一作者	发表年份	研究对象	运动方式	运动时间	运动强度	研究结果
LA FUENTE ^[55]	2019	3 周龄 C57BL/6 雄性小鼠高脂饮食喂养 12 周	跑台运动	8 周	5 m/min 持续 5 min, 然后每 3 min 增加 1 m/min, 直到动物无法跟上跑步机速度	在高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝模型中, 运动改善了肝脏损伤, 脂质液滴的大小和三酰甘油水平下降, 在低脂肪喂养的小鼠中, 运动诱导新发脂肪生成、脂肪分解和输出增加
NIKROO ^[56]	2020	12 周高脂饮食诱导的非酒精性脂肪大鼠	有氧训练: 有氧运动; 阻力训练: 抗阻运动; 联合训练: 有氧和抗阻运动	8 周	有氧训练: 40%–60% 最大速度, 0° 坡度, 60 min; 阻力训练: 40%–60% 最大负荷, 1 m 的梯子, 85° 坡度, 每段楼梯 2 cm 距离, 每天爬 15 次, 每次休息 1 min; 联合训练: 大鼠偶数进行有氧训练, 奇数进行阻力训练	3 种训练方式控制了高脂饮食引起的体质量增加, 血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和胰岛素抵抗下降, 然而, 抗阻训练对改善非酒精性脂肪肝更有效
付常喜 ^[57]	2021	10 周龄雄性 Wistar 大鼠果糖喂养 10 周	跑台运动	8 周	运动负荷逐渐递增, 强度为 50%–75% 最大速度, 坡度为 0%–7%	长期有氧运动通过调控肝脏肾素-血管紧张素系统 [即促使 ACE/Ang II/AT1R 轴向 ACE2/Ang(1-7)/Mas 受体轴转变], 发挥肝脏保护作用, 进而改善代谢紊乱并抑制非酒精性脂肪肝进展
DINIZ ^[58]	2021	雄性 C57BL/6 J 野生型小鼠高脂饮食喂养 12 周	跑台运动	8 周	开始 60% 最大速度; 在训练的 4 周, 工作负荷调整了 5%	运动改善了全身胰岛素抵抗、肝脏大血管平滑肌脂肪变性和炎症状态
MELO ^[59]	2021	五六周龄的雄性 C57BL/6 小鼠高脂饮食喂养 12 周	滚轮运动	8 周	训练时间和最大目标速度逐渐增加, 在最后 1 周, 以 12 m/min 的最大速度每天跑 26 min	慢性运动改变了与肝细胞核受体、细胞生长、纤维化、炎症和氧化应激相关的肝基因的转录, 并使肝脏中的脂质积累量下降
FREDRICKSON ^[60]	2021	野生型小鼠被喂食高脂肪、高碳水化合物饮食 6 周	高强度间歇训练; 中等强度连续训练	14 周	高强度间歇训练: 以 18 m/min 的速度跑 2 min, 然后休息 2 min, 共 60 min, 每周逐渐增加跑台速度; 中等强度连续训练: 根据高强度间歇训练组每周的跑步距离来设定运动强度和时间	高强度间歇训练和中等强度连续训练均能抑制体质量增加, 改善全身代谢参数, 并通过降低肝三酰甘油水平、炎症和纤维化改善非酒精性脂肪性肝炎的进展。高强度间歇训练在减少肥胖、改善全身糖耐量、改善肝脏脂肪变性、炎症和纤维化方面优于中等强度连续训练, 且体质量上没有变化
张树玲 ^[61]	2022	6 周龄 C57BL/6 雄性小鼠高脂饮食喂养 10 周	中等强度跑台运动	8 周	初始速度为 10 m/min, 20 min/d, 每天以 0.5 m/min 递增, 直至速度递增至 14 m/min, 运动时间每天增加 10 min, 直至达到运动时间 60 min	运动后肝细胞脂肪变性下降, 肝脏 JAK2/STAT5 信号通路蛋白表达量增加

表 6 | 运动对循环 miRNA-122 水平的相关研究及结果汇总

第一作者	发表年份	研究对象	干预方式	结果与结论
BRANDSTETTER ^[62]	2012	15 名男性运动员	奥地利铁人三项赛	运动后循环 miRNA-122 水平下调了 2 倍以上, 甚至在运动后 1, 7 d 仍低于运动前水平
CUJ ^[63]	2015	18 名健康的年轻男性	短跑间歇骑车训练	运动后循环 miRNA-122 水平增加, miRNA-122 水平与峰值功率比相关
OHDE ^[64]	2016	7 周龄马拉松小鼠	3 周自主跑轮运动	经长期选定的马拉松小鼠循环 miRNA-122 水平高于未经选择的对照组, 脂肪代谢相关基因无显著变化
LOU ^[65]	2022	8 周 C57BL/6 小鼠	9 d 天跑台训练	运动后循环 miRNA-122 水平增加, 促进血管生成

表 7 | 运动对肝脏 miRNA-122 表达的影响

第一作者	发表年份	研究对象	模型构建	运动方式	运动时间	运动强度	运动频率	研究结果
朱磊 ^[66]	2016	5 周龄 SD 大鼠	8 周饮食诱导肥胖	跑台运动	4 周	跑台 0°, 常氧组 25 m/min, 低氧组 20 m/min, 1 h/d	5 d/周	运动干预后, miRNA-122 表达下降; PPARβ、CPT1、FAS、ACC 的表达增加, 大鼠肥胖有所改善
DE MENDONCA ^[67]	2020	8 周龄 C57BL/6J 小鼠	4 周饮食诱导肥胖	跑台运动	8 周	50% 的最大速度, 1 h/d, 在第 4 周重复最大速度测试, 以纠正生理适应	5 d/周, 连续 5 d	有氧运动后肥胖小鼠循环 miRNA-122 水平下降; 肝脏白色脂肪组织中脂肪细胞肥大下降, 较小脂肪细胞的数量和脂肪细胞的表达增加; 脂肪性肝炎改善, PPARg 表达下降
KALAKI-OUYBARI ^[68]	2020	8 周龄 Wistar 大鼠	25 周饮食诱导非酒精性脂肪肝糖尿病	持续耐力训练、高强度间歇训练	8 周	持续耐力训练: 30%~40%VO _{2max} , 5 min→60%~65%VO _{2max} , 30 min→30%~40%VO _{2max} , 5 min; 高强度间歇训练: 30%~40%VO _{2max} , 5 min→85%~90%VO _{2max} , 2 min、30%~40%VO _{2max} , 2 min 交替进行 5 次 → 30%~40%VO _{2max} , 3 min	5 d/周, 连续 5 d	持续耐力训练和高强度间歇训练均增加了 miRNA-122 表达, 并且降低了 FAS、ACC、SREBP-1c 表达。高强度间歇训练对非酒精性脂肪肝的改善作用大于持续耐力训练

表注: PPARβ 为过氧化物酶体增殖物激活受体 β; CPT1 为肉毒碱棕榈酰转移酶 1; FAS 为脂肪酸合成酶; ACC 为乙酰辅酶 A 羧化酶; PPARg 为过氧化物酶体增殖物激活受体 g; SREBP-1c 为固醇调节元件结合蛋白 1c

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 结论 ①与健康对照组相比, NAFLD 患者循环 miRNA-122 表达升高, miRNA-122 水平可能在 NAFLD 的不同阶段表现出不同的表达情况。② miRNA-122 可通过靶向 mRNA 上的碱基互补配对位点或直接作为某些 RNA 受体的生理配体调控下游相关蛋白的表达, 影响 NAFLD 脂代谢、炎症反应和胰岛素抵抗等致病因素。③不同的运动方式对 NAFLD 均有改善作用, 对于 NAFLD 患者, 每周需要完成至少 120 min 的中等强度运动才可产生积极作用; 对于能够耐受各种运动的 NAFLD 患者, 应优先考虑每周进行四五次有氧联合抗阻运动。运动强度应为最大心率的 50%~70%, 并持续 > 3 个月; 而对于耐受力较差的 NAFLD 患者, 抗阻运动可能比有氧运动更可行; 此外, NAFLD 患者还可根据自身的疾病情况(如肝酶、脂质水平)选择运动方式。④运动可作为防治 NAFLD、减轻肝脂肪变性、降低肝脏炎症反应和胰岛素抵抗的可行策略。⑤运动训练可调控机体 miRNA-122 的表达, 短期、顺时的运动降低了循环 miRNA-122 水平, 而长期的运动训练增加循环 miRNA-122 水平。但在 NAFLD 肝脏中, 运动对 miRNA-122 及其相关信号通路的影响还有待研究。

3.2 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 既往研究证实: ①肝脏 miRNA-122 在 NAFLD 中表达异常, 一些研究结果表明 NAFLD 肝脏 miRNA-122 表达下降, 一些则认为 NAFLD 肝脏 miRNA-122 升高。这可能是由于 NAFLD 研究对象处于不同的病理阶段, 导致 NAFLD miRNA-122 表达情况不同, 因此, 在研究过程中应明确判断出实验对象的疾病严重程度及病理评分。② miRNA-122 可通过靶向 mRNA 上的碱基互补配对位点或直接作为某些 RNA 受体的生理配体调控下游相关蛋白的表达影响 NAFLD 脂代谢、炎症反应和胰岛素抵抗等致病因素。然而, miRNA-122 参与脂肪酸氧化和脂肪合成的直接作用靶点尚不清楚, 有待更深入的研究。并且, miRNA-122 对 NAFLD 脂代谢异常是起加重还是改善作用? 这还要进一步研究论证。③不同的运动方式对 NAFLD 均有改善作用, 每周至少完成 120 min 的中等强度运动才可对 NAFLD 患者产生积极作用, 对于能够耐受各种运动的 NAFLD 患者, 应优先考虑每周进行四五次有氧联合抗阻运动。运动强度应为最大心率的 50%~70%, 并持续 > 3 个月; 而对于耐受力较差的 NAFLD 患者, 抗阻运动可能比有氧运动更可行; 此外, NAFLD 患者还可根据自身的疾病情况(如肝酶、脂质水平)选择运动方式。④运动可作为防治 NAFLD、减轻肝脂肪变性、降低肝脏炎症反应和胰岛素抵抗的可行策略, 运动训练可调控机体 miRNA-122 的表达。然而, 运动改善 NAFLD 的分子机制以及以及运动在 miRNA-122 相关信号通路中的作用尚未完全了解, 还需要进一步的科学研究。

3.3 区别于他人他篇的特点 作者通过整理 miRNA-122 与 NAFLD 及其相关致病因素、运动与 NAFLD、运动与 miRNA-122 等相关研究发现, miRNA-122 在 NAFLD 中表达异常, 其可能在 NAFLD 的不同病理阶段表现出不同的表达水平。miRNA-122 可靶向一些因子改善 NAFLD 脂代谢、炎症反应和

胰岛素抵抗等病理因素。运动训练作为防治 NAFLD、减轻肝脂肪变性、降低肝脏炎症反应和胰岛素抵抗的可行策略, 该综述就 NAFLD 患者运动干预方式和强度的选择给出了一些建议。此外, 研究表明, 运动可调控机体 miRNA-122 的表达, 因此, miRNA-122 是否在运动改善 NAFLD 中发挥作用? 其作用机制有哪些? 这需要进行进一步的科学研究。

3.4 综述的重要意义 虽然运动训练能有效改善 NAFLD 相关致病因素, 但运动产生有益作用的潜在分子机制尚未完全了解。miRNA-122 是肝脏特异性 miRNA, 在肝脏代谢和炎症反应中具有重要作用。相关研究也表明, miRNA-122 可能是防治 NAFLD 的潜在作用靶点。因此, 文章详细综述了 miRNA-122 表达与 NAFLD 发生发展的影响、miRNA-122 对 NAFLD 相关病理因素的影响以及运动对 miRNA-122 表达和 NAFLD 发生发展的影响, 探讨 miRNA-122 与 NAFLD 的关系以及 miRNA-122 在运动改善 NAFLD 中的作用, 进而为 NAFLD 的治疗提供新的干预靶点。

3.5 现阶段综述的局限性 ① miRNA-122 在 NAFLD 的不同阶段其表达情况可能不同, 但由于相关文献中对 NAFLD 进行疾病评分的较少, 未对 NAFLD 的病理进程进行区分。②主要从 NAFLD 脂代谢、炎症反应和胰岛素抵抗的角度综述 miRNA-122 对 NAFLD 的影响, 而未对 miRNA-122 影响 NAFLD 的其他作用机制进行系统阐述与分析。③针对运动与 miRNA-122 的研究相对较少, 这使该综述总结分析的研究相对有限。

致谢: 感谢天津体育学院提供良好的学习平台, 感谢导师姜宁副教授对文章的写作指导。

作者贡献: 郭项英收集、分析总结文献并进行综述构思与撰写, 其他作者进行论文写作指导与校对, 姜宁副教授负责评估与校对。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

4 参考文献 References

- [1] FARZANEGI P, DANA A, EBRAHIMPOOR Z, et al. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. *Eur J Sport Sci.* 2019;19(7):994-1003.
- [2] HSU SH, WANG B, KOTA J, et al. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2871-2883.
- [3] GIRARD M, JACQUEMIN E, MUNNICH A, et al. miR-122, a paradigm for the role of microRNAs in the liver. *J Hepatol.* 2008;48(4):648-656.

- [4] SEKINE S, OGAWA R, ITO R, et al. Disruption of Dicer1 induces dysregulated fetal gene expression and promotes hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology*. 2009;136(7):2304-2315.e1-4.
- [5] JIN X, YE YF, CHEN SH, et al. MicroRNA expression pattern in different stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41(4): 289-297.
- [6] ALISI A, DA SACCO L, BRUSCALUPI G, et al. Mirnome analysis reveals novel molecular determinants in the pathogenesis of diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Lab Invest*. 2011;91(2):283-293.
- [7] WU GY, RUI C, CHEN JQ, et al. MicroRNA-122 Inhibits Lipid Droplet Formation and Hepatic Triglyceride Accumulation via Yin Yang 1. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(4): 1651-1664.
- [8] CHEUNG O, PURI P, EICKEN C, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. *Hepatology*. 2008;48(6):1810-1820.
- [9] 黄慧. MicroRNA122在非酒精性脂肪肝病的表达及临床意义 [D]. 南充: 川北医学院, 2013.
- [10] MIYAAKI H, ICHIKAWA T, KAMO Y, et al. Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2014; 34(7):e302-e307.
- [11] PIROLA CJ, FERNÁNDEZ GIANOTTI T, CASTAÑO GO, et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis. *Gut*. 2015;64(5):800-812.
- [12] CERPELLI S, RUGGIERI A, MARRERO JA, et al. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2011;6(8):e23937.
- [13] YAMADA H, SUZUKI K, ICHINO N, et al. Associations between circulating microRNAs (miR-21, miR-34a, miR-122 and miR-451) and non-alcoholic fatty liver. *Clin Chim Acta*. 2013;424:99-103.
- [14] 陈轶, 陈益耀, 蔡曼妮, 等. miR-122在非酒精性脂肪肝病患者血清中的表达及其临床意义 [J]. *武警医学*. 2015;26(1):11-12,15.
- [15] SALVOZA NC, KLINZING DC, GOPEZ-CERVANTES J, et al. Association of Circulating Serum miR-34a and miR-122 with Dyslipidemia among Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153497.
- [16] AUGUET T, ARAGONÉS G, BERLANGA A, et al. miR33a/miR33b* and miR122 as Possible Contributors to Hepatic Lipid Metabolism in Obese Women with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(10):1620.
- [17] JAMPOKA K, MUANGPAISARN P, KHONGNOMNAN K, et al. Serum miR-29a and miR-122 as Potential Biomarkers for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Microna*. 2018;7(3):215-222.
- [18] DAN Y, ZHANG T, LOU G, et al. Plasma miR-17, miR-20a, miR-20b and miR-122 as potential biomarkers for diagnosis of NAFLD in type 2 diabetes mellitus patients. *Life Sci*. 2018;208:201-207.
- [19] LIU CH, AMPUERO J, GIL-GÓMEZ A, et al. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2018;69(6):1335-1348.
- [20] BRANDT S, ROOS J, INZAGHI E, et al. Circulating levels of miR-122 and nonalcoholic fatty liver disease in pre-pubertal obese children. *Pediatr Obes*. 2018;13(3):175-182.
- [21] 张广玉, 铃培国, 孙晓娜, 等. 消脂护肝汤对非酒精性脂肪性肝病患者肝脏的影响 [J]. *中医学报*, 2019,34(8):1735-1739.
- [22] DONNELLY KL, SMITH CI, SCHWARZENBERG SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1343-1351.
- [23] LAMBERT JE, RAMOS-ROMAN M, BROWNING JD, et al. Increased De Novo Lipogenesis Is a Distinct Characteristic of Individuals With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2014;146(3):726-735.
- [24] JU UI, JEONG DW, SEO J, et al. Neddlylation of sterol regulatory element-binding protein 1c is a potential therapeutic target for nonalcoholic fatty liver treatment. *Cell Death Dis*. 2020;11(4):283.
- [25] 刘丽雅. 复方茵陈脂颗粒调控 miR-122 及其下游通路治疗非酒精性脂肪肝的作用机制研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2014.
- [26] SU Q, KUMAR V, SUD N, et al. MicroRNAs in the pathogenesis and treatment of progressive liver injury in NAFLD and liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;129:54-63.
- [27] CHAI C, RIVKIN M, BERKOVITS L, et al. Metabolic Circuit Involving Free Fatty Acids, microRNA 122, and Triglyceride Synthesis in Liver and Muscle Tissues. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1404-1415.
- [28] CHAI C, COX B, YAISH D, et al. Agonist of RORA Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Progression in Mice via Up-regulation of MicroRNA 122. *Gastroenterology*. 2020;159(3):999-1014.e9.
- [29] ELHANATI S, BEN-HAMO R, KANFI Y, et al. Reciprocal Regulation between SIRT6 and miR-122 Controls Liver Metabolism and Predicts Hepatocarcinoma Prognosis. *Cell Rep*. 2016;14(2):234-242.
- [30] 杨立英. 水飞蓟宾通过调控 miR-122 的表达改善非酒精性脂肪肝的体内外研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [31] ESAU C, DAVIS S, MURRAY SF, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab*. 2006;3(2):87-98.
- [32] LONG JK, DAI W, ZHENG YW, et al. miR-122 promotes hepatic lipogenesis via inhibiting the LKB1/AMPK pathway by targeting Sirt1 in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Med*. 2019;25(1):26.
- [33] SENDI H, MEAD I, WAN M, et al. miR-122 inhibition in a human liver organoid model leads to liver inflammation, necrosis, steatofibrosis and dysregulated insulin signaling. *PLoS One*. 2017;13(7):e0200847.
- [34] SCHUSTER S, CABRERA D, ARRESE M, et al. Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(6):349-364.
- [35] TAN DY, SHI HY, LI CP, et al. Effect of nuclear factor-κB and angiotensin II receptor type 1 on the pathogenesis of rat non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):5877-5883.
- [36] HAJGHASEM A, FARZANEGI P, MAZAHERI Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Physiol Biochem*. 2019;125(2):142-149.
- [37] EL-DIN SH, SABRA AN, HAMMAM OA, et al. Pharmacological and antioxidant actions of garlic and/or onion in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *J Egypt Soc Parasitol*. 2014;44(2):295-308.
- [38] CLARKE JD, SHARAPOVA T, LAKE AD, et al. Circulating microRNA 122 in the methionine and choline-deficient mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *J Appl Toxicol*. 2014;34(6):726-732.
- [39] HSU KH, WEI CW, SU YR, et al. Upregulation of RelB in the miR-122 knockout mice contributes to increased levels of proinflammatory chemokines/cytokines in the liver and macrophages. *Immunol Lett*. 2020;226:22-30.
- [40] TSAI WC, HSU SD, HSU CS, et al. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2884-2897.
- [41] WANG Y, LIANG H, JIN F, et al. Injured liver-released miRNA-122 elicits acute pulmonary inflammation via activating alveolar macrophage TLR7 signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(13):6162-6171.
- [42] CASTOLDI M, VUJIC SPASIC M, ALTAMURA S, et al. The liver-specific microRNA miR-122 controls systemic iron homeostasis in mice. *J Clin Invest*. 2011;121(4):1386-1396.
- [43] YANG YM, SEO SY, KIM TH, et al. Decrease of microRNA-122 causes hepatic insulin resistance by inducing protein tyrosine phosphatase 1B, which is reversed by licorice flavonoid. *Hepatology*. 2012;56(6):2209-2220.
- [44] BUZZETTI E, PINZANI M, TSOCHATZIS EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-1048.
- [45] CHALASANI N, YOUNOSSEI Z, LAVINE JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357.
- [46] STEVANOVI J, BELEZA J, COXITO P, et al. Physical exercise and liver "fitness": Role of mitochondrial function and epigenetics-related mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab*. 2020;32:1-14.
- [47] HASHIDA R, KAWAGUCHI T, BEKKI M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66(1):142-152.
- [48] KATSAGONI CN, GEORGIOULIS M, PAPTHERODORIS IDV, et al. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*. 2017;68:119-132.
- [49] MEDRANO M, CADENAS-SANCHEZ C, ALVAREZ-BUENO C, et al. Evidence-Based Exercise Recommendations to Reduce Hepatic Fat Content in Youth - a Systematic Review and Meta-Analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):222-231.
- [50] ZHOU BJ, HUANG G, WANG W, et al. Intervention effects of four exercise modalities on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(24):7687-7697.
- [51] BABU AF, CSADER S, LOK J, et al. Positive Effects of Exercise Intervention without Weight Loss and Dietary Changes in NAFLD-Related Clinical Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(9):3135.
- [52] XIONG Y, PENG Q, CAO C, et al. Effect of Different Exercise Methods on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):3242.
- [53] FU L, ZHANG W, AO Y, et al. Efficacy of aerobic and resistance exercises in improving visceral adipose in patients with non-alcoholic fatty liver: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Gastroenterol*. 2022;60(11):1644-1658.
- [54] SABAG A, BARR L, ARMOUR M, et al. The Effect of High-intensity Interval Training vs Moderate-intensity Continuous Training on Liver Fat: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):862-881.
- [55] LA FUENTE FP, QUEZADA L, SEPULVEDA C, et al. Exercise regulates lipid droplet dynamics in normal and fatty liver. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019; 1864(12):158519.
- [56] NIKROO H, HOSSEINI SRA, FATHI M, et al. The effect of aerobic, resistance, and combined training on PPAR-α, SIRT1 gene expression, and insulin resistance in high-fat diet-induced NAFLD male rats. *Physiol Behav*. 2020;227:113149.
- [57] 付常喜, 陆阿明, 孙一. 有氧运动调控肝脏肾素-血管紧张素系统对大鼠非酒精性脂肪性肝病的作用与机制 [J]. *山东体育学院学报*, 2021,37(4):75-85.
- [58] DINIZ TA, DE LIMA JUNIOR EA, TEIXEIRA AA, et al. Aerobic training improves NAFLD markers and insulin resistance through AMPK-PPAR-alpha signaling in obese mice. *Life Sci*. 2021;266:118868.
- [59] MELO L, BILICI M, HAGAR A, et al. The effect of endurance training on non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Physiol Rep*. 2021;9(15):e14926.
- [60] FREDRICKSON G, BARROW F, DIETSCHKE K, et al. Exercise of high intensity ameliorates hepatic inflammation and the progression of NASH. *Mol Metab*. 2021;53:101270.
- [61] 张树玲, 李军汉, 王佳倩, 等. 有氧运动干预非酒精性脂肪肝小鼠肝脏 JAK2/STAT5 信号通路的变化 [J]. *中国组织工程研究*, 2022,26(17):2690-2695.
- [62] BRANDSTETTER S. Exhaustive exercise such as an Ironman triathlon alters MicroRNA expression pattern in whole blood. *Wien: Universität Wien*, 2012.
- [63] CUI SF, LI W, NIU J, et al. Acute responses of circulating microRNAs to low-volume sprint interval cycling. *Front Physiol*. 2015;6:311.
- [64] OHDE D, BRENNMOEHL J, WALZ C, et al. Comparative analysis of hepatic miRNA levels in male marathon mice reveals a link between obesity and endurance exercise capacities. *J Comp Physiol B*. 2016;186(8):1067-1078.
- [65] LOU J, WU J, FENG M, et al. Exercise promotes angiogenesis by enhancing endothelial cell fatty acid utilization via liver-derived extracellular vesicle miR-122-5p. *J Sport Health Sci*. 2022;11(4):495-508.
- [66] 朱磊. 低氧训练诱导 miR-27/PPARγ、miR-122/PPARβ 调控肥胖大鼠肝脏脂代谢机理的研究 [D]. 上海: 上海体育学院, 2016.
- [67] DE MENDONÇA M, ROCHA KC, DE SOUSA E, et al. Aerobic exercise training regulates serum extracellular vesicle miRNAs linked to obesity to promote their beneficial effects in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(3):E579-E591.
- [68] 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(3):242-249.

(责任编辑: MZH, ZN, WL, LCH)