



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.020

· 继续教育园地 ·

运动干预对代谢相关性脂肪肝免疫标志物的影响

陈红霞 孟忠吉

[摘要] 非酒精性脂肪肝病 (NAFLD), 又称为代谢相关性脂肪肝 (MAFLD), 其作为一种生活方式疾病已成为慢性肝病和肝硬化的主要病因, 同时是肝细胞癌的重要危险因素。目前认为先天免疫机制是脂肪性肝炎 (NASH) 炎症进展的关键因素之一。越来越多的证据表明, 适应性免疫可促进肝脏炎症进展。NASH 状况下, 影响肝脏免疫耐受的机制有利于淋巴细胞活化。未来可考虑在对 NASH 患者行生活方式治疗时应用免疫调节的新技术。

[关键词] 运动干预; 代谢相关性脂肪肝; 免疫; 标志物

[中图分类号] R115

[文献标识码] A

代谢相关性脂肪肝 (MAFLD) 包括单纯脂肪变性、脂肪性肝炎 (NASH) 和纤维化在内的一系列肝脏病变^[1]。脂肪变性通常无害, 但以小叶炎症为特征的 NASH 被认为是 MAFLD 进展的驱动力。NASH 涉及的先天免疫反应包括 Kuffer 细胞活化及 WBC 等募集到达肝脏。反之, 这些细胞通过释放细胞、趋化因子和活性氧 (ROS) 等导致炎症产生。肝细胞内游离脂肪酸 (FFA) 不仅引起内质网应激和脂毒性, 且通过激活 JNK1 和 JNK2 产生促炎细胞因子和微泡, 从而刺激巨噬细胞激活。研究发现, 来自氧化应激的抗原可引发免疫反应^[2]。本文就运动干预对 MAFLD 炎症相关免疫标志物影响的最新研究进展作一综述, 以期对 MAFLD 患者的运动治疗方案制定及慢病管理提供参考和临床借鉴。

一、运动干预对 MAFLD 免疫标志物的影响

MAFLD 与肥胖、2 型糖尿病 (T2DM) 密切相关, 已成为世界范围内的重大公共卫生问题。代谢和免疫系统存在生理学上的关键联系, 原因在于肥胖者更易感染传染性和自身免疫性疾病^[3]。《美国身体活动指南》^[4] 指出, MAFLD 慢病患者应每周至少进行 150 min 的中等强度或 75 min 的高强度有氧运动, 以改善健康状况。进行体育锻炼消耗能量, 产生 ROS 并激活免疫系统, 既会产生积极影响, 也会产生有害影响, 取决于激活免疫系统响应的类型和程度。中等强度有规律的锻炼可增强身体的抗炎状态, 长远来看还可防止慢病的发展。剧烈的体育锻炼可调节免疫反应, 即通过将免疫细胞瞬时重新分布到周围组织而导致免疫监视、免疫调节状态的提高, 从而增强机体的免疫能力^[5]。运动干预对免疫标志物产生影响包括以下几个方面。

1. 对天然免疫细胞的影响: 天然杀伤 (NK) 和吞噬细胞是抵抗病毒感染先天免疫系统的第一防线, 对短时有氧运动具有

高度的反应能力^[6]。脂肪和线粒体吞噬分别选择性去除过多的脂质和功能异常的线粒体, 运动会诱导自噬从而发挥 MAFLD 的有益作用。多项研究表明, 运动可对免疫系统产生深远影响^[7]。动物研究发现, 8 周的高强度间歇训练 (HIIT) 可改善 T2DM 小鼠肝脏炎症和脂质代谢紊乱, 巨噬细胞 M1/M2 极化和线粒体动力学可能参与这一过程^[8]。

定期短时的中等强度运动有利于宿主的免疫防御, 特别是对老年和慢病患者。急、慢性运动会改变先天免疫系统细胞的数量和功能。急性运动会引起中性粒细胞数增加, 其大小与运动强度及持续时间相关。运动会影响单核细胞 CD14⁺ 的表型、细胞表面蛋白和细胞因子的表达。高强度运动可减少 TLR 配体刺激的 IL-6、IL-1 α 和肿瘤坏死因子 (TNF)- α 的产生。中高强度短时运动对吞噬作用、抗肿瘤活性、ROS 等均能产生有效刺激。运动可增加循环树突状细胞 (DC) 数量, 但对 DC 功能是否产生影响尚未明确。NK 细胞对急性运动反应最为灵敏, 可作为评价锻炼与健康状况之间联系的有效标志物。NK 细胞亚群表型 CD56 亮细胞表达丰富的血管生成生长因子, 是定期锻炼的标志性生理适应反应。NK 细胞的细胞毒性 (NKCC) 是 NK 活性的主要功能指标。一次中等强度或力竭运动后, NKCC 可增加 50% ~ 100%。运动引起的 NKCC 升高主要归因于 NK 细胞的绝对数量和百分比含量的增加。队列研究证实, 久坐 MAFLD 患者瘦素和 WBC 水平之间存在关联, 提示体育锻炼通过调节小生境改变造血干细胞和祖细胞的有益作用, 从而导致炎症 WBC 的全身供应减少^[9]。

2. 对获得性免疫细胞的影响: 短时运动可引起淋巴细胞数量呈特征性瞬时两相变化。短时剧烈运动会使获得性免疫功能的多个指标暂时性降低。运动过程中和运动后观察到淋巴细胞增多, 且与运动强度和持续时间成正比, 恢复早期 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞数量均低于运动前水平, 且在 24 h 内恢复到正常值。运动会刺激 T 淋巴细胞亚群在体内对促有丝分裂原和抗原刺激的应答中激活, 可通过增加细胞凋亡的速率而不是降低 T 淋巴细胞增殖速率来改变体外 T 淋巴细胞功能。高强度极速运动会抑制抗体的产生 [如抗钥孔戚血蓝蛋白 (KLH)]

基金项目: 十堰市太和医院博士后基金资助项目 (2017GXL-013)

作者单位: 442000 湖北十堰, 湖北医药学院传染病教研室 湖北医药学院附属太和医院生物医学研究所

通讯作者: 孟忠吉, E-mail: zhongji.meng@163.com

Ig], 中等强度运动训练可在面对压力和衰老时恢复最佳的抗体反应。由于免疫功能对于宿主存活至关重要, 很难确定必须丧失或获得多少免疫功能才能揭示宿主易感性的变化。运动会使免疫测量值降低 15% ~ 25%, 但如此大的变化是否足以改变宿主的防御能力及易感性仍未明确。

3. 对 Ig 的影响: 经短暂或长时运动, 血清 Ig 水平保持不变或略有增加, 丝裂素刺激的 IgM 水平响应运动而增加, 与 T 或 B 淋巴细胞数量的变化无关。分泌型 IgA (SIgA) 的产生是黏膜免疫系统功能的主要效应器, 为病原体提供“第一道防线”。研究发现, 血清 IgA 水平升高在非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 患者中很常见, 且是晚期肝纤维化的独立预测因子^[10]。运动干预是否会降低 NASH 患者血清中 IgA 目前未见相关报道。

目前已将唾液 SIgA 作为黏膜免疫的标志物, 唾液中其他抗菌蛋白 (α -淀粉酶、乳铁蛋白和溶菌酶) 的重要性也得到了关注。研究发现, 运动以强度依赖性方式增加 α -淀粉酶活性水平^[11]。短时中等强度运动对黏膜免疫力的影响很小, 长时运动和持续强化训练会导致唾液 SIgA 分泌减少。短时运动时黏膜免疫标志物改变的潜在机制与交感神经系统的活化及其对唾液蛋白胞吐作用和 IgA 转胞作用的影响有关。强化训练和慢性压力下, 唾液中 SIgA 的分泌降低, 可能与下丘脑-垂体-肾上腺轴活性改变有关。

4. 对炎症调节因子的影响: 小鼠模型证实运动可减少小胶质细胞海马的增殖、免疫相关基因的海马表达、NF- κ B 激活及促炎细胞因子的表达。长期锻炼的抗炎作用涉及不同的细胞因子反应^[12], 表现为 IL-6 水平升高, 伴随 IL-1ra 和 IL-10 水平升高及 TNF 生成受到抑制, 运动个体血液促炎介质 IL-18、C 反应蛋白 (CRP)、TNF- α 和 IL-1 β 水平降低, 抗炎 IL-10 水平增加可抵消促炎细胞因子的作用, 并通过减少 ICAM-1 水平消除免疫细胞组织浸润。

肌动蛋白是由肌纤维产生、表达和释放并发挥旁或内分泌作用的细胞因子和其他肽类, 直接调节脂肪代谢, 间接发挥抗炎作用^[13]。目前发现的肌动蛋白有 IL-6、IL-8、IL-15、脑源性神经营养因子 (BDNF) 等。IL-6 是运动释放的第一个细胞因子, 其水平呈指数适应性增加, 并在运动后下降。肾上腺素、皮质醇、生长激素、催乳素和其他具有免疫调节作用的因子水平也会明显增加^[14]。预防效应可归因于通过规律运动减少内脏脂肪量和减少内脏脂肪介导的抗炎作用。通过增加抗炎细胞因子诱导产生抗炎环境。运动对抗慢性炎症最为有效, 甚至可预防某些癌症, 还可增强抗肿瘤免疫力并减少炎症介质分泌这一观点已达成共识。IL-15 是在骨骼肌中表达、促进肌肉生长的合成代谢因子, 亦作用于脂质代谢。规律性力量训练后, 骨骼肌中 IL-15 mRNA 水平上调, 表明定期训练会导致 IL-15 在肌肉内积聚; 进一步分析发现, 躯干脂肪含量与血浆 IL-15 水平之间呈负相关^[15]。BDNF 会增加骨骼肌腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 依赖的脂肪氧化, T2DM 患者血浆中低水平 BDNF 与 IR 严重程度相关, 表明 BDNF 可调控外周代谢, 在 IR 和能量平衡中发挥作用^[16]。

短时和长时运动会慢性炎症患者产生不同反应。与对照组相比, 慢性阻塞性肺病患者经中等强度运动干预后, 血浆

TNF- α 水平异常升高。因此, 需对慢性炎症患者具有抗炎作用但不增加潜在风险的运动干预模式进行深入研究^[17]。

5. 对心血管 (CV) 免疫指标的影响: 与生活方式相关的危险因素 (超重/肥胖、久坐不动) 与免疫系统之间的紧密联系日益清晰, 对 CV 健康的影响也日益明显。巨噬细胞、WBC 属于天然免疫系统的一部分, 其与周围环境紧密互动^[18]。病变过程中, 巨噬细胞逐渐累积并适应增强炎症过程, 导致组织表型的破坏。巨噬细胞可激活周围环境, 并释放炎症趋化因子和细胞因子, 从而将更多的 WBC 募集到病变部位。

运动与单核细胞和中性粒细胞数量降低相关, 减重可减少单核细胞增多和中性粒细胞减少^[19]。长期规律运动有免疫抑制作用, 会降低单核和淋巴细胞数量。锻炼可减少单核细胞耗氧量和乳酸产生, 通过增强细胞代谢, 减弱免疫反应^[20]。通过科学运动, 可在不影响机体正常免疫防御功能前提下发挥抗炎作用, 防止 MAFLD 患者 CV 不良事件的发生。

二、结语与展望

定期中等强度运动导致的免疫力改善归因于炎症减轻、胸腺质量维持、免疫细胞组成改变、免疫监视增强和心理压力减轻^[21]。对改善老年、肥胖及 MAFLD 患者的免疫和健康状况, 运动是一种强有力的行为干预措施。运动对免疫力的影响效应表现为 U 型^[22], 何种锻炼类型、强度和持续时间效果最佳, 亦深受学者关注。有证据表明, COVID-19 通过诱导 WBC 减少和促炎介质增加而损害免疫系统反应^[23]。如何对 MAFLD 患者开展精准的医学运动干预, 制定个性化的运动处方, 同时开展代谢组学方面的研究, 寻找可反映干预效果, 尤其是能特异地反映免疫功能变化的生物标志物, 是今后的研究方向。

参考文献

- [1] 陈红霞, 孟忠吉. 非酒精性脂肪肝病致肝细胞癌发病机制研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2014, 31 (12): 858-860.
- [2] Sutti S, Albano E. Adaptive Immunity: An Emerging Player in the Progression of NAFLD [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17 (2): 81-92.
- [3] Merlin M, de Oliveira HH, Passos MEP, et al. Relationship between children physical activity, inflammatory mediators and lymphocyte activation: possible impact of social isolation (COVID-19) [J]. Sport Sci Health, 2021, 17 (2): 431-439.
- [4] Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, William E, Kraus Kenneth E, Powell-William L, Haskell, et al. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease [J]. Med Sci Sports Exerc, 2019, 51 (6): 1270-1281.
- [5] Campbell JP, Turner JE. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: Redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan [J]. Front Immunol, 2018, 9 (4): 1-21.
- [6] Holmen Olofsson G, Mikkelsen MK, Ragle AM, et al. High Intensity Aerobic exercise training and Immune cell Mobilization in patients with lung cancer (HI AIM)-a randomized controlled trial [J]. BMC Cancer, 2022, 22 (1): 246.
- [7] Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, et al. Can Exercise Affect Immune Function to Increase Susceptibility to Infection [J]. Exerc Immunol Rev, 2020, 26: 8-22.
- [8] Wang Y, Guo YF, Xu YY, et al. HIIT Ameliorates Inflammation and Lipid Metabolism by Regulating Macrophage Polarization and Mitochondrial Dynamics in the Liver of Type 2 Diabetes Mellitus Mice [J]. Metabolites, 2022, 13 (1): 14.
- [9] Fernández-Ruiz I. Exercise Protects Against Cardiovascular Disease by Modulating Immune Cell Supply [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17 (1): 5.
- [10] Elias E, Uhanova J, Li Q, et al. Serum immunoglobulin A levels and non-alcoholic fatty liver disease [J]. Can Liver J, 2018, 1 (4): 248-255.
- [11] Scott JM, Kazman JB, Palmer J, et al. Effects of vitamin D supplementation on salivary immune responses during Marine Corps basic training [J]. Scand J Med Sci Sports, 2019, 29 (9): 1322-1330.
- [12] de Carvalho-Costa TM, do Carmo Neto JR, Teodoro AGF, et al. Immunophenotypic Analysis of T Lymphocytes and Cytokine Production in Elderly

- Practicing Physical Activities and Its Relationship with Quality of Life and Depression[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022(9):7985596.
- [13] Oudbier SJ, Goh J, Looijaard SMLM, et al. Pathophysiological Mechanisms Explaining the Association Between Low Skeletal Muscle Mass and Cognitive Function[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2022, 77(10):1959-1968.
- [14] Li J, Wang Z, Li C, et al. Impact of Exercise and Aging on Mitochondrial Homeostasis in Skeletal Muscle: Roles of ROS and Epigenetics[J]. Cells, 2022, 11(13):2086.
- [15] Zamboni M, Mazzali G, Brunelli A, et al. The Role of Crosstalk between Adipose Cells and Myocytes in the Pathogenesis of Sarcopenic Obesity in the Elderly[J]. Cells, 2022, 11(21):3361.
- [16] Sumbul-Sekerci B, Sekerci A, Pasin O, et al. Cognition and BDNF levels in prediabetes and diabetes: A mediation analysis of a cross-sectional study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14(3):1120127.
- [17] Marillier M, Bernard AC, Vergès S, et al. Locomotor Muscles in COPD: The Rationale for Rehabilitative Exercise Training[J]. Front Physiol, 2020, 10:1590.
- [18] Hasan KMM, Haque MA. Autophagy and Its Lineage-Specific Roles in the Hematopoietic System[J]. Oxid Med Cell Longev, 2023, 2023:8257217.

- [19] Frodermann V, Rohde D, Courties G, et al. Exercise reduces inflammatory cell production and cardiovascular inflammation via instruction of hematopoietic progenitor cells[J]. Nat Med, 2019, 25(11):1761-1771.
- [20] Noz MP, Hartman YAW, Hopman MTE, et al. Sixteen-week physical activity intervention in subjects with increased cardiometabolic risk shifts innate immune function towards a less proinflammatory state[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(21):e013764.
- [21] Asadi S, Tartibian B, Moni MA. Determination of optimum intensity and duration of exercise based on the immune system response using a machine-learning model[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):8207.
- [22] Campbell JP, Turner JE. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan[J]. Front Immunol, 2018, 9(4):648.
- [23] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395(10223):507-513.

(收稿时间:2020-06-23)

(本文编辑:高婷)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.021

• 病例报告 •

Gitelman 综合征及其家系基因研究一例

唐超燕 李福梅 伍冬梅 党超志 王烈林 蓝海云

[关键词] Gitelman; SLC12A3; 基因突变

[中图分类号] R596.1 [文献标识码] B

患者,女,56岁,因“发现血钾低9年”于2019年2月8日入院。9年前因咽痛查血钾2.50 mmol/L(3.50~5.50 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),予补钾处理,此后间断补钾治疗,偶测血钾2.65~2.90 mmol/L。患者饮食睡眠均正常,无肢体乏力、呕吐及腹泻。既往史:否认特殊用药及棉籽油食用史,否认高血压病及高血压家族史。患者胞兄为低钾血症患者,已故;胞弟为2型糖尿病患者,10年前因乏力于当地医院检查发现血钾、血镁低,后监测血钾2.50~2.90 mmol/L,血镁0.41~0.53 mmol/L(0.77~1.03 mmol/L),血压正常。体格检查:Bp 123/64 mmHg,体重46.0 Kg,身高145 cm;甲状腺无肿大。心肺腹未见明显异常。实验室检查:血气分析结果示代谢性碱中毒。血电解质:钾2.47 mmol/L,氯94.7 mmol/L(98.0~108.0 mmol/L),镁0.59 mmol/L,磷0.96 mmol/L(1.00~2.10 mmol/L),钠、钙结果均正常。24 h尿电解质测定:尿量1.8 L/24 h,钾143.64 mmol/24 h(25.00~100.00 mmol/24 h),氯250.74 mmol/24 h(170.00~250.00 mmol/24 h),钙1.026 mmol/24 h(2.500~7.500 mmol/24 h),磷11.124 mmol/24 h(16.000~48.000 mmol/24 h),钠和镁结果均正常。肾素活性:卧位(8:00)9.43 ng·ml⁻¹·h⁻¹(0.15~2.33 ng·ml⁻¹·h⁻¹),立位(10:00)26.16 ng·ml⁻¹·h⁻¹(0.10~6.56) ng·ml⁻¹·h⁻¹。醛固酮:卧位(8:00)199.2 ng·

ml⁻¹·h⁻¹(30.0~160.0 ng·ml⁻¹·h⁻¹),立位(10:00)352.3 ng·ml⁻¹·h⁻¹(70.0~300.0 ng·ml⁻¹·h⁻¹)。口服葡萄糖耐量试验(OGTT)及C肽胰岛素释放实验结果见表1。肝肾功能、血常规、尿常规、糖化血红蛋白、自身抗体、癌胚抗原(CEA)、甲状腺功能、皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)节律、性激素六项(卵泡生成激素、黄体生成激素、雌二醇、孕酮、睾酮及泌乳素)、血尿儿茶酚胺、甲氧基肾上腺素(MN)、甲氧基去甲肾上腺素(NMN)均正常。腹部、泌尿系、甲状腺及肾动脉、心脏超声、X线胸片检查结果均未见异常。肾上腺CT结果:左侧肾上腺增生。采用目标区域捕获高深度及二代测序,发现先证者SLC12A3基因存在于3号外显子c.433C>T(p.R145C)和10号外显子c.1316G>T(p.G439V)组成的两个杂合突变(图1)。诊断:1. Gitelman综合征(GS);2. 糖代谢异常;3. 高胰岛素血症。对患者家系成员进行筛查:先证者30岁儿子及其胞弟16岁儿子均无临床症状,血电解质正常。先证者胞兄28岁儿子及34岁女儿无临床症状,但均有低钾低镁血症。对其家系成员行Sanger测序筛查结果示先证者胞弟存在相同的两个杂合突变。先证者儿子及其胞弟儿子均存在SLC12A3基因c.433C>T(p.R145C)杂合突变;先证者胞兄儿子及女儿均发现SLC12A3基因c.1316G>T(p.G439V)杂合突变。先证者予口服氯化钾缓释片1.0 g每日3次、门冬氨酸钾镁0.596 g每日3次、螺内酯片20 mg每日两次对症治疗,1年内监测血钾波动在3.2~3.8 mmol/L,血镁波动在0.57~0.68 mmol/L。其胞弟予口服氯化钾缓释片1.0 g每日3次、门冬氨酸钾镁0.596 g每日3次治疗,1年内监测血钾波动在3.2

基金项目:玉林市科学研究与技术开发计划资助项目(20182701)

作者单位:537000 广西壮族自治区玉林市第一人民医院内分泌科

通讯作者:蓝海云, E-mail:doctorlhy@126.com