

·临床研究·

有氧运动及其联合饮食干预影响非酒精性脂肪肝患者血浆SREBP-1c、RBP4水平的研究*

吴明方¹ 陆阿明^{1,2}

摘要

目的:探讨有氧运动、饮食控制对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者血清SREBP-1c、RBP4水平的影响。

方法:将NAFLD患者共53例随机分为对照组(C)、运动组(E)、饮食控制组(D)和运动+饮食控制组(ED);另有12例健康自愿者组成健康对照组(N)。E组运动处方干预,D组饮食干预,ED组运动联合饮食干预。实验前后分别检测身体形态(BMI; WHR)和血液生化指标(SREBP-1c; RBP4; TNF- α 等)。

结果:①WHR指数实验后E组、DE组较实验前显著下降($P < 0.05$);实验后DE组较C、E组显著下降($P < 0.05$)。②血浆TG及LDL/HDL实验后E组、DE组较实验前显著下降($P < 0.05$);实验后DE组血浆TG、E组和DE组LDL/HDL较C组显著降低($P < 0.05$)。③血浆FINS水平及HOMA-IR实验后E、DE组较实验前显著下降($P < 0.05$);实验后HOMA-IR指数E组和DE组较C组显著下降($P < 0.05$)。④E组RBP4、D组SREBP-1c和DE组TNF- α 、RBP4、SREBP-1c血浆水平实验后较实验前显著下降($P < 0.05$);实验后E组SREBP-1c水平和DE组血浆RBP4、SREBP-1c水平较C组显著降低($P < 0.05$)。

结论:①16周有氧运动、饮食控制以及有氧运动联合饮食控制,NAFLD患者血浆SREBP-1c、RBP4、TNF- α 水平分别呈不同程度降低,IR缓解,脂质代谢紊乱改善,有利于NAFLD转归。②有氧运动联合饮食控制对NAFLD的干预效果更佳。

关键词 非酒精性脂肪肝;有氧运动;饮食控制;固醇调节元件结合蛋白-1c;视黄醇结合蛋白4;肿瘤坏死因子 α

中图分类号:R657.3, R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2015)-02-0132-06

Effects of aerobic exercise combined with controlled diet on the serum level of SREBP-1c and RBP4 in patients with non-alcoholic fatty liver disease/WU Mingfang, LU Aming//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2015, 30(2):132—137

Abstract

Objective: To study the effects of aerobic exercise combined with controlled diet on the serum level of SREBP-1c and RBP4 in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients.

Method: Fifty-three NAFLD patients were randomly divided into 4 groups: exercise combined with diet control (DE), exercise only (E), diet control only (D) and the control group (C); with 12 healthy subjects to make a healthy control group (NC). The body mass index(BMI), waist/hip ratio (WHR) and the blood indexes SREBP-1c, RBP4 and TNF- α were examined before and after the trial. The data statistics were undergoing afterwards.

Result: ① The WHR decreased significantly after the trial in groups E and DE ($P < 0.05$). The WHR in group DE was lower markedly than that in C and E ($P < 0.05$). ② The serum TG and LDL/HDL in groups E and DE decreased significantly ($P < 0.05$). The serum TG in group DE was significantly lower than that of

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.02.006

*基金项目:国家社会科学基金项目(11BPY045)

1 苏州大学体育学院,苏州,215021; 2 通讯作者

作者简介:吴明方,女,教授; 收稿日期:2014-03-19

group C. The serum LDL/HDL in groups E and DE ($P<0.05$) was lower than that of group C. ③ The serum FINS and HOMA-IR in groups E and DE decreased significantly ($P<0.05$). The serum HOMA-IR in groups DE and E were significant lower than that of group C ($P<0.05$). ④ The serum RBP4 in group E, SREBP-1c in group D, and TNF- α , RBP4 and SREBP-1c in group DE decreased significantly ($P<0.05$). The serum SREBP-1c in group E was significantly lower than that of group C. The serum RBP4 and SREBP-1c in group DE ($P<0.05$) were also lower than that of group C.

Conclusion: ① The 16-week of aerobic exercise or diet control or their combination will differently decrease the serum level of SREBP-1c, RBP4, TNF- α in NAFLD patients, resulting in the relief of IR and the lipid metabolism disorder. Therefore, this will improve the prognosis and outcome of the disease. ② The combination of aerobic exercise and diet control has the most effective effect in NAFLD.

Author's address PE Institute of Suzhou University, Suzhou, 215021

Key word non-alcoholic fatty liver disease; aerobic exercise; diet control; sterol regulatory element-binding protein-1c; retinol binding protein 4; tumor necrosis factor- α

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是无过量饮酒史肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征^[1],是代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的重要组成部分,也是从轻度脂肪肝发展到肝硬化过程中病情恶化的重要阶段^[2]。为数不多的前瞻性队列研究发现,NAFLD患者的预期寿命较健康者明显缩短^[1]。目前我国NAFLD发病逐年增加,发达地区成人患病率已超过15%,接近西方国家20%—33%的水平,已成为21世纪全球重要的公共健康问题之一,亦是我国颇受重视的慢性肝病^[1-4]。NAFLD发病隐匿,发病机制复杂,临床尚缺乏有效的早期干预靶点和手段。但国内外学者运用稳态模式评估法进行研究时发现,NAFLD患者普遍存在胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),与饮食习惯和生活方式密切相关。因此,治疗该疾病的首要目标是改善IR,防治MS及其终末期器官病变;次要目标是减少肝脏脂肪沉积,避免因“二次打击”导致非酒精性脂肪性肝炎和肝功能失代偿;而控制该疾病进展的首要措施则是改变生活方式、控制体重、减小腰围等^[1-2]。一定程度的体质量下降有益于NAFLD在内的代谢综合征各组分的康复^[1]。

基于近年来学者们对固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)、视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)以及IR在NAFLD发生发展中的重要作用的新认识,本研究以中老年女性NAFLD患者为实验对象,以有氧运动为干预手段,结合饮食控制,就有氧运动

对NAFLD患者血清SREBP-1c、RBP4水平的影响作一实验研究。

1 对象与方法

1.1 实验对象

依据《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010修订版)》的诊断标准^[1],经问卷调查结合体检资料(临床诊断和影像学诊断),在苏州市某街道55—65岁NAFLD患者中,选出53例女性轻度NAFLD志愿者纳入本研究受试对象。其基本情况如下:平均年龄:(59.6 $\pm$ 5.1)岁;身高:(157.9 $\pm$ 16.9)cm;体重:(65.8 $\pm$ 3.3)kg;体质指数(BMI):25.5 $\pm$ 8.4;腰臀比(WHR):0.96 $\pm$ 0.12;稳态-胰岛素抵抗(HOMA-IR):6.8 $\pm$ 2.9。经肝脏B型超声影像诊断均为NAFLD。另有12名健康自愿者参与实验,共计52名。本实验前6个月受试者均无指导性规律运动,无运动系统损伤。

1.2 方法

1.2.1 实验对象分组:将受试者分为5组:健康组(natural, N)、对照组(control, C)、运动组(exercise, E)、膳食控制组(diet, D)和运动+饮食控制组(exercise and diet, ED)。见表1。

表1 各组实验对象基本情况 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI	WHR	HOMA-IR
N组	12	56.6 $\pm$ 4.6	23.5 $\pm$ 4.4	0.78 $\pm$ 0.13	3.6 $\pm$ 3.4
C组	13	55.8 $\pm$ 3.2	25.5 $\pm$ 6.1	0.96 $\pm$ 0.14	6.9 $\pm$ 3.9
E组	13	54.2 $\pm$ 3.1	25.7 $\pm$ 5.2	0.97 $\pm$ 0.16	6.5 $\pm$ 3.3
D组	13	55.3 $\pm$ 4.0	26.1 $\pm$ 6.0	0.95 $\pm$ 0.11	6.9 $\pm$ 4.0
ED组	14	56.8 $\pm$ 5.6	26.6 $\pm$ 3.3	0.95 $\pm$ 0.12	7.4 $\pm$ 8.7

1.2.2 运动处方:为E组和DE组受试者制定运动处方^[1];运动项目:以大肌群运动为主的中老年有氧保健操、快步走、太极拳等有氧运动。运动强度:靶心率=(220-年龄)×60%—75%;主观感觉以运动后稍有出汗,仅轻微疲劳感,食欲和睡眠正常,次日日常生活不受影响为度。运用POLAR表实时监测心率。运动时间:40—60min/次;运动频率:4—5d/周;运动周期:16周。

为防止运动中出现意外,告知受试者自我监督指标和必要的注意事项,运动时现场均有社区卫生站医护人员在岗。

1.2.3 饮食控制:结合个人饮食习惯、喜好及生活习惯等情况,为D组、DE组受试者制定饮食方案^[1],即推荐中等程度的热量限制,肥胖者每日热量摄入减少约500—1000kCal;改变饮食组分,建议低糖低脂平衡膳食,减少含蔗糖饮料和饱和脂肪、反式脂肪的摄入,增加膳食纤维含量。同期进行健康教育和健康生活方式指导。此项工作由街道卫生服务所医师具体负责同期操作执行。

1.2.4 身体形态相关指标测定:运动干预前、后分别检测受试者的身高、体重、腰围、臀围、体重指数[BMI=体重(kg)/身高(m²)],腰臀比[WHR=腰围(m)/臀围(m)]。

1.2.5 血样采集与保存:分别于实验前1天和实验结束后48h,采集受试者外周静脉血5ml于抗凝管中,取其中3ml即刻测定血糖和血脂等,另2ml经2000r/min离心15min后获得血清,置于-80℃冰箱中保存。实验结束后集中同一批次进行血液相关指标测定。采血于清晨进行,要求空腹(隔夜禁食至少8h),统一由社区医院医师操作。

1.2.6 血液指标检测:TG、HDL、LDL、FPG:分别采用葡萄糖氧化酶法、酶学法测定。TNF- α 、SREBP-1c、RBP4、FINS:均采用酶联免疫法(ELISA)测定。ELISA试剂盒购自上海联硕生物科技有限公司,并由其协助完成测试。HOMA-IR=(FPG×FINS/22.5)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计学软件进行统计学分析。每组指标前后比较采用Paired-Samples *t*检验,多组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 实验前后身体形态指标变化

与实验前相比,实验后E组、DE组WHR指数显著下降($P < 0.05$);组间比较,实验后DE组WHR指数较C、E组显著下降($P < 0.05$)。见表2。

2.2 实验前后血脂生化指标变化

与实验前比较,实验后E组和DE组血浆TG及LDL/HDL显著下降($P < 0.05$);组间比较,实验后E组和DE组LDL/HDL、DE组血浆TG较C组显著降低($P < 0.05$)。见表3。

2.3 实验前后血浆FINS、FPG水平及HOMA-IR值的变化

与实验前比较,实验后E和DE组血浆FINS水平及HOMA-IR指数显著下降($P < 0.05$);组间比较,实验后E组和DE组HOMA-IR较C组显著下降($P < 0.05$)。见表4。

2.4 实验前后NAFLD相关指标的变化

与实验前比较,实验后E组血浆RBP4、D组SREBP-1c和DE组TNF- α 、RBP4、SREBP-1c水平显著下降($P < 0.05$);组间比较,实验后E组SREBP-1c水平和DE组血浆TNF- α 、RBP4、SREBP-1c水平较C组显著降低($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

3.1 SREBP-1c、TNF- α 与NAFLD

SREBPs又称为脂肪细胞决定和分化因子,属真核细胞内调控脂代谢的关键核转录因子家族,主要通过调控脂类合成相关酶基因的表达,调节脂类合成和体内能量稳态。研究显示,SREBPs参与胰岛素信号传导,在高脂血症、胰岛素抵抗、糖尿病及脂肪肝患者体内均有高表达,影响并参与MS各组分的发生发展^[5-6]。SREBPs在NAFLD患者肝组织中的过度表达,可增加肝脏脂肪酸胆固醇合成以及肝内低密度脂蛋白输出减少,引起肝内脂肪堆积,并

表2 实验前后BMI、WHR变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI(kg/m ²)		WHR	
		前	后	前	后
N组	12	23.5±4.4	24.1±4.1	0.78±0.13	0.78±0.16
C组	13	25.5±6.1	25.3±6.9	0.96±0.14	0.95±0.18
E组	13	25.7±5.2	24.2±4.9	0.97±0.16	0.91±0.10 ^①
D组	13	26.1±6.0	25.4±5.1	0.95±0.11	0.94±0.19
DE组	14	26.6±7.3	24.8±9.7	0.95±0.12	0.87±0.15 ^{①②}

与实验前比较:① $P < 0.05$;组间比较:② $P < 0.05$

表3 实验前后血浆TG、HDL、LDL水平的变化

 $(\bar{x} \pm s)$

组别	TG(mmol/L)		HDL-C(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)		LDL-C/HDL-C	
	前	后	前	后	前	后	前	后
N组	2.8±0.4	2.9±0.3	1.6±0.1	1.6±0.1	3.1±0.4	3.1±0.4	1.9±0.3	1.9±0.3
C组	2.8±0.3	2.7±0.3	1.6±0.3	1.6±0.1	3.1±0.5	3.0±0.4	1.9±0.3	1.8±0.2
E组	3.1±0.6	2.5±0.4 ^①	1.6±0.4	1.6±0.2	3.0±0.4	2.6±0.4	2.0±0.3	1.6±0.2 ^{①②}
D组	3.0±0.3	2.8±0.6	1.6±0.2	1.6±0.1	3.1±0.3	3.0±0.5	1.9±0.4	1.8±0.6
DE组	2.9±0.3	2.3±0.4 ^{①②}	1.6±0.1	1.6±0.1	3.0±0.4	2.6±0.3	2.0±0.4	1.6±0.2 ^{①②}

与实验前比较:① $P < 0.05$;组间比较:② $P < 0.05$

表4 实验前后FINS、FPG水平及HOMA-IR值的变化

 $(\bar{x} \pm s)$

组别	FINS(mmol/ml)		FPG(mmol/ml)		HOMA-IR	
	前	后	前	后	前	后
N组	38.3±9.9	37.3±12.6	6.0±0.3	5.7±0.4	8.6±3.4	8.7±3.1
C组	51.0±9.5	53.2±9.8	6.1±0.3	6.0±0.2	12.9±3.9	12.9±5.0
E组	51.9±10.8	43.8±11.6 ^①	6.2±0.4	5.8±0.3	12.5±4.3	11.3±3.7 ^{①②}
D组	49.6±8.8	48.7±7.8	6.0±0.5	6.0±0.7	13.8±5.3	13.1±4.1
DE组	53.1±11.0	45.8±13.3 ^①	6.0±0.6	5.5±0.3	13.4±8.7	11.1±5.3 ^{①②}

与实验前比较:① $P < 0.05$;组间比较:② $P < 0.05$ 表5 实验前后血清TNF- α 、RBP4及SREBP-1c水平的变化 $(\bar{x} \pm s)$

组别	TNF- α (ng/ml)		RBP4(ug/ml)		SREBP-1c(ng/ml)	
	前	后	前	后	前	后
N组	219.9±28.0	213.9±27.4	26.6±18.0	27.9±17.9	13.7±5.9	14.6±6.5
C组	433.7±35.7	428.2±25.5	39.3±11.1	37.7±15.4	22.6±6.6	20.9±6.1
E组	423.6±44.3	418.7±35.0	41.9±14.7	36.7±12.5 ^①	21.9±5.6	17.7±7.3 ^②
D组	429.1±38.9	423.6±31.3	39.1±12.9	37.8±11.5	22.2±6.1	20.1±4.8 ^①
DE组	435.2±41.9	417.3±32.6 ^{①②}	40.4±13.9	36.1±14.4 ^{①②}	21.8±6.2	16.5±8.6 ^{①②}

与实验前比较:① $P < 0.05$;组间比较:② $P < 0.05$

加剧其炎症活动及纤维化程度^[7-8]。SREBP-1c是核转录因子SREBPs亚型,是体内脂质平衡的主要调节者。SREBP-1c参与引发脂代谢紊乱,与IR、TNF- α 同为NAFLD发病的重要因素^[4,9-10]。早期研究已发现^[11],在啮齿类动物和人类,SREBP-1c mRNA在肝脏、脂肪组织和脾脏中的表达之比分别为9:3:0.1,这种表达上的差异表明SREBP-1c与NAFLD发生发展的密切关系。动物实验证实^[12],NAFLD大鼠血清SREBP-1c水平升高,且随着高脂膳食的摄入增加进一步上升,导致脂肪酸代谢持续失衡,加速了NAFLD的发生发展。近期临床研究也发现^[9-10],SREBP-1c在体内不恰当地过度表达,可诱导脂肪合成成倍上升,造成肝脏等非脂肪组织脂质聚积。而SREBP-1c表达下调,肝细胞脂质代谢失衡改善,肝细胞内质网应激所致的炎症效应减轻^[4,13]。在高脂膳食、营养过剩等条件下,SREBP-1c可因负反馈调节而上调表达,参与肝脏胰岛素抵抗、脂肪肝发生与肝细胞凋亡^[14-15]。尽管SREBP-1c的调节机制和调

节途径目前仍不十分清楚,但通过干预肝组织SREBP-1c的过度表达而改善肝脏脂肪变性有望成为预防和治疗NAFLD的有效途径。

相关研究还显示,TNF- α 在MC各组分的发生发展中均扮演了重要角色,是IR、NAFLD易感因子;TNF- α 可通过影响胰岛素信号转导而上调SREBP-1c mRNA表达,导致肝细胞脂质代谢失衡;伴随肝脂肪变性的加剧,TNF- α 促进SREBP-1c表达的程度也越高;而肝脏脂肪变性的改善多伴有TNF- α 、SREBP-1c mRNA的表达下调^[16]。此外,胰岛素也可选择性调节SREBP-1c mRNA转录,在影响SREBP-1c分泌中的作用日益明显。胰岛素不但是调控SREBP-1c的主要激素,而且在肝细胞内,SREBP-1c mRNA转录激活生脂基因的表达是胰岛素作用的主要介导者,即胰岛素对脂肪酸合成酶转录表达的促进作用依赖于SREBP-1c的上调表达^[17]。

3.2 RBP4与NAFLD

RBP4是一种来源于肝脏和脂肪组织的细胞因

子。研究证实,RBP4参与和介导胰岛素抵抗的发生发展,与lep、TNF- α 、IL-6等脂肪因子相比,血清RBP4水平与IR具有更显著的相关性,被认为是IR水平的指示因子以及治疗糖尿病的新靶标^[17]。在肥胖人群,RBP4 mRNA在脂肪组织中呈高表达,因此,又被认为是肥胖与IR之间的关联因子或是联系脂肪组织与IR的一个重要的细胞因子^[19-20]。

目前,“二次打击”学说作为NAFLD的经典发病机制已获广泛认同。IR被证实与NAFLD的首次打击(脂肪在肝脏实质细胞内的过度聚集)高度相关,且是NAFLD二次打击(氧化应激反应)的病理学基础^[21]。基于RBP4与IR的高度相关性,学者们对RBP4的生物学功能又有了新的认识,即RBP4与NAFLD的发生发展有密切关系,血清RBP4升高可能是NAFLD的危险因素之一,且与NAFLD及肝细胞凋亡和损伤标志物显著相关^[22-24]。研究发现,肥胖者血清RBP4水平升高,可通过减少葡萄糖转运蛋白4的合成和转位,抑制肝脏和肌肉组织对葡萄糖的利用,并促进脂肪组织的脂解作用,导致脂肪在肝细胞沉积^[22-23]。动物实验也发现,NAFLD大鼠肝脏组织中内脂素与RBP4表达水平与大鼠肝脏脂肪变进展程度呈正相关,从而为诊断NAFLD严重程度提供了新的思路^[24]。测定血浆RBP4水平,结合临床相关指标变化对判定是否发生肝脂肪变具有一定的意义,可作为诊断NAFLD的敏感指标之一,尤其在预测T2DM合并NAFLD风险方面有重要临床价值^[24-27]。

本研究结果显示,NAFLD患者体型肥胖、血脂紊乱,血清SREBP-1c、RBP4、TNF- α 及FINS水平升高,存在IR。

3.3 运动及其饮食控制与SREBP-1c、RBP4

“运动是一剂良药”。有氧运动是NAFLD的重要保护因素。目前,国内就运动与SREBP-1c、RBP4的相关研究已获得初步成果。如动物研究结果显示,有氧运动可抑制高脂膳食大鼠肝脏SREBP-1c mRNA表达^[28];而3周高住高练可干预肥胖大鼠肝脏SREBP-1c mRNA和蛋白表达^[29];6周有氧运动通过激活AMPK信号通路、通过调节mTOR/S6K1信号通路活性抑制SREBP-1c的剪切与激活,并通过调节其下游效应蛋白的表达,影响肌细胞脂肪酸的

合成过程^[30]。人体试验结果发现,有氧运动能够显著降低超重/肥胖者血清RBP4水平,改善IR^[31-32]。但针对NAFLD患者的相关研究目前鲜有报道。

本研究结果显示,16周有氧运动干预及其结合饮食控制,受试者在体型、血脂紊乱得到不同程度改善的同时,E组和D组受试者血浆SREBP-1c、RBP4、TNF- α 及FINS水平均有不同程度降低,HOMA-IR减小,表明有氧运动及其饮食控制可干预SREBP-1c、RBP4的过度表达,减弱TNF- α 对SREBP-1c合成分泌的上调作用,尤以运动联合饮食控制效果更佳。本研究结果有望为NAFLD有效运动干预途径提供实验依据。

本研究中NAFLD患者均存在IR,血SREBP-1c、RBP4、TNF- α 水平升高。16周有氧运动干预、饮食控制以及运动联合饮食控制,NAFLD患者血SREBP-1c、RBP4、TNF- α 水平分别呈不同程度降低,IR缓解,脂质代谢紊乱改善,有利于NAFLD转归。运动联合饮食控制对NAFLD的干预效果更佳。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010修订版)[J].中华肝病杂志,2010,18(3):163—166.
- [2] 范建高,管又飞.重视中国特色的高脂血症脂肪肝的研究[J].中华肝病杂志,2011,19(9):641—642.
- [3] Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1):204—210.
- [4] 石占利,陈芝芸,严茂祥,等.理气化痰祛瘀法对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织SREBP-1c/FAS表达的影响[J].中华中医药学刊,2013,31(5):1062—1065.
- [5] 崔琴,周红文.胆固醇调节元件结合蛋白与代谢综合征[J].医学综述,2010,16(9):1401—1404.
- [6] 王红芳,杨维仁,刘建新,等.固醇调控元件结合蛋白及其对乳脂合成的调节作用[J].动物营养学报,2010,22(5):1165—1170.
- [7] 蒋艳明,石伟珍,施军平.固醇调节元件结合蛋白在非酒精性脂肪性肝病患者肝组织的表达及临床意义[J].中国医刊,2010,45(12):42—46.
- [8] 杜尧,谢梅林.SREBPs的调节及在非酒精性脂肪肝形成机制中的研究进展[J].中国药理学报道,2009,25(11):1412—1415.
- [9] 孙楠,崔景秋,高志红,等.高脂饮食诱导的胰岛素抵抗大鼠肝脏固醇调节元件结合蛋白-1c mRNA的表达[J].中华糖尿病杂志,2010,3(2):216—218.
- [10] 汤晓丽,邓立彬,林加日,等.固醇调节元件结合蛋白1及其靶基因网络[J].遗传,2013,35(5):607—615.

- [11] Shimomura I, Shimano H, Horton JD, et al. Differential expression of exons 1a and 1c in mRNAs for sterol regulatory element binding protein-1 in human and mouse organs and cultured cells[J]. J Clin Invest, 1997, 99(5):838—845.
- [12] 艾正琳,陈东风. SREBP-1c在大鼠非酒精性脂肪性肝病中的表达及意义[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(10):1063—1065.
- [13] 王万东,王军,樊丽琳,等. 干扰固醇调节元件结合蛋白-1c表达对细胞炎症趋化因子配体2和成纤维细胞生长因子21的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(9):664—669.
- [14] 李树颖,于德民,小川涉,等. 核糖体蛋白S6激酶1基因沉默对小鼠非酒精性脂肪性肝病的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 4(3):328—332.
- [15] 刘晓丽,陈佳,吴玉婷,等. 糖尿病大鼠肝脏损伤与胆固醇调节元件结合蛋白-1c及蛋白激酶表达的相关性[J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(2):161—166.
- [16] Zhang J, Tan Y, Yao F, et al. Polydatin alleviates non-alcoholic fatty liver disease in rats by inhibiting the expression of TNF- α and SREBP-1c[J]. Mol Med Rep, 2012, 6(4):815—820.
- [17] 汤孙寅焱,毕艳. SREBP-1c对骨骼肌IRS-1表达调控的影响[A]. 2011CDS论文汇编, 2013, 08.
- [18] 梁琳琅,张杰,周文平,等. 代谢综合征患者血清视黄醇结合蛋白4的变化及其影响因素[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(4):267—270.
- [19] 吴海娅,贾伟平. 肥胖及2型糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白4水平的变化及其临床意义[J]. 中华内分泌代谢, 2006, 22(3):290—293.
- [20] 朱虹,李卫平,李启富,等. PCOS患者血清RBP4浓度测定及其与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 浙江医学, 2009, 31(12):1006—2785.
- [21] 董姝,刘平,孙明瑜. 非酒精性脂肪肝发病机制——“二次打击”学说研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(7):551—555.
- [22] 刘滨崧,李强,王薇,等. 视黄醇结合蛋白4与非酒精性脂肪肝病的相关研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(12):58—61.
- [23] 许菊梅. 血清视黄醇结合蛋白4与非酒精性脂肪肝病的相关性研究[J]. 中国实用医药, 2010, 10(05):7—8.
- [24] 徐慧. 内脂素及视黄醇结合蛋白4在非酒精性脂肪肝病大鼠肝组织中的表达[D]. 长沙:中南大学, 2011.5.
- [25] 吴萍,陈红,李秋贞,等. 慢性丙型肝炎患者血清RBP4水平及相关影响因素的[D]. 兰州:兰州大学, 2013.
- [26] 李丽,闵若谦,展玉涛,等. 血清视黄醇结合蛋白4对非酒精性脂肪性肝病的诊断价值[J]. 实用肝病杂志, 2011, 14(5):351—353.
- [27] 桑莹荃,马向华,倪娟,等. 视黄醇结合蛋白4与新诊断2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的关系研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(5):646—650.
- [28] 金美东. 有氧运动联合“消脂散”对高脂膳食大鼠胰岛素抵抗的干预作用及其机制的研究[D]. 扬州:扬州大学, 2012.5.
- [29] 王金昊,路瑛丽,冯连世. 高住高练对肥胖大鼠肝脏SREBP-1c表达的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2012, 21(7):590—595.
- [30] Liu X, Yuan H, Niu Y, et al. The role of AMPK/mTOR/S6K1 signaling axis in mediating the physiological process of exercise-induced insulin sensitization in skeletal muscle of C57BL/6 mice[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(11):1716—1726.
- [31] 张明军. 运动改善视黄醇结合蛋白4(RBP4)诱导的胰岛素抵抗的机制研究[D]. 福建:福建师范大学, 2011.5.
- [32] 赵芝. 有氧运动对肥胖者血清RBP4、TNF- α 水平的影响[D]. 苏州:苏州大学, 2010.5.