

股神经损伤及畸形残留发生概率大大降低,但此类患者发病年龄小,手术后对功能要求高,关节假体磨损明显高于其他关节置换患者,故中远期假体生存率、髋关节活动度、疼痛、异位骨化发生率、日常生活活动能力,生存质量等均需进一步随访研究。

参考文献

- [1] 陈灏珠,廖履坦,杨秉辉,等. 实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013.2561—2563.
- [2] 曹沛宏,于建华. 全髋关节置换术治疗强直性脊柱炎致髋关节强直的疗效及康复锻炼的意义[J]. 中华骨科杂志,2009,29(7):644—647.
- [3] 曾勇,何睿.分阶段治疗强直性脊柱炎髋关节重度屈曲挛缩畸形[J]. 中华创伤杂志,2014,30(2):128—131.
- [4] 牟健雄,沈彬,裴福兴.全髋关节置换治疗强直性脊柱炎髋关节病变的研究进展[J].四川医学,2006,27(3):236—239.
- [5] 周士枋,范振华. 实用康复医学[M]. 南京:东南大学出版社,1998. 230—231.
- [6] 丁悦,许杰,马若凡.Harris评分和X线在评价全髋关节置换术后疗效中的作用[J].中华关节外科杂志,2009.3(5):34—36
- [7] 齐晓军.全髋关节置换治疗强直性脊柱炎髋关节高度屈曲强直畸形的临床分析[J].中国伤残医学,2013,21(9):98—99.
- [8] Mossa H, Luc K, Alain M, et al. Total hip arthroplasty for the treatment of ankylosed hips. A five to twenty-one-year follow-up study [J]. J Bone and Joint Surg, 2001, 83-A: 992—998.
- [9] Autl BJ, Ljubisa M, Kevin H, et al. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis. An analysis of 181 hips[J]. J Arthroplasty, 2002, 17:427—431.
- [10] 康永云,裴福兴,沈彬,等. 强直性脊柱炎的人工全髋关节置换术(附18例/31髋中期随访分析)[J]. 中国矫形外科杂志, 2004, 12:1623—1626.
- [11] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G. OARSI recommendations for the management of hip and knee arthritis part1:critical appraisal of existing treatment guidelines and systematical review of current research evidence[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011, 15(9):981—1000.

·短篇论著·

有氧运动对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织核转录因子- κ B、肿瘤坏死因子- α 蛋白表达的影响

马宏剑¹ 张清雷² 杨洁¹

非酒精性脂肪肝是一种以肝细胞脂肪变性、损伤及炎症细胞浸润为病理特征的代谢综合征,其病程可分为单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎和脂肪性肝硬化三个病理过程。为有效防治非酒精性脂肪肝,国内外学者做了大量研究,但具体发病机制尚未完全明确,药物对该病的治疗效果亦不明显。研究发现有氧运动对非酒精性脂肪肝的防治作用非常显著^[1-3],因此开展对其分子机制的研究具有重要的现实意义。

目前关于非酒精性脂肪肝发病机制的学说中处于领先地位的是“二次打击”学说^[4],肝细胞脂肪积聚和脂肪变性是第一次打击,氧化应激和脂质过氧化、炎症因子的释放是第二次打击。广泛存在于多种组织细胞中的炎性介质核转录

因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)是一类重要的转录激活因子,活化后的NF- κ B不但可以影响多种细胞因子基因的转录与调控,而且可以诱导多种炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)的释放来激发炎症反应从而导致生物膜的损伤等^[4-5]。本研究以游泳训练为干预手段,检测有氧运动对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝大鼠肝脏促炎因子NF- κ B、TNF- α 蛋白表达的影响,探讨有氧运动防治非酒精性脂肪肝过程中的抗炎症作用机制,为有氧运动防治非酒精性脂肪肝提供理论依据。

1 材料与方法

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.07.020

1 郑州大学体育学院,河南郑州,450044; 2 天津职业技术师范大学
作者简介:马宏剑,男,讲师; 收稿日期:2015-01-13

1.1 实验动物及分组

6周龄雄性SD大鼠30只,清洁级,体重为(170±10)g。大鼠单笼饲养,室温(22—24)℃,12h光照/12h黑暗周期,开灯时间为早7点,适应性饲养1周后随机分为正常对照组(N组,10只)、脂肪肝模型组(C组,10只)及运动组(E组,10只)。N组给予基础饲料,C、E两组均给予高脂饲料(胆固醇2%,胆酸钠0.5%,丙硫氧嘧啶0.2%,蔗糖5%,猪油10%,基础饲料82.3%)。

1.2 训练方案

E组大鼠于每天上午9—10时进行无负重游泳训练,每周5次,水温控制在(32±2)℃。第一天大鼠游泳训练时间为30min,然后每天递增10min,递增到50min后维持至第一周末,第二周每次60min,第三周每次70min,第四周每次80min,第五周后每次为90min,维持到12周实验结束^[6]。

1.3 指标检测

12周末停止游泳训练48h,禁食12h,所有大鼠麻醉后处死迅速取出肝脏。

肝NF-κB、TNF-α蛋白表达水平测定:采用Western blot免疫印迹方法检测。取肝组织50mg,剪碎后加入组织裂解液,匀浆后16000r/min离心30min取上清液,标定蛋白浓度上样,经12%的SDS-PAGE电泳分离。将目的蛋白用湿转法转移至PVDF膜上,用5%的脱脂奶粉封闭1h,TBST冲洗3次后,将膜在一抗中孵育,4℃封闭过夜。TBST冲洗3次,加碱性磷酸酶标记的二抗稀释液孵育,NBT/BCIP显色。NBT/BCIP显色,以两细胞因子与内参蛋白的平均密度比值作为相对表达量。

1.4 统计学分析

实验数据采用SPSS13.0统计软件处理,所有数据均以平均值±标准差表示,使用单因素方差分析检验不同组间差异显著性,不同指标间采用Pearson相关分析。

2 结果

有氧运动对大鼠肝脏NF-κB、TNF-α蛋白表达的影响见表1及图1,与N组大鼠相比,C组大鼠肝脏NF-κB、TNF-α蛋白表达水平均显著升高($P<0.01$)。与C组大鼠相比,E组大鼠肝脏NF-κB、TNF-α蛋白表达水平均显著降低($P<0.01$)。

大鼠肝脏NF-κB、TNF-α蛋白之间及与炎症活动度的相关性相关分析发现,大鼠肝脏NF-κB蛋白与TNF-α蛋白呈显著正相关,NF-κB、TNF-α与肝脏炎症活动度显著正相关,见表2。

3 讨论

现代医学认为非酒精性脂肪肝的发病主要与脂质代谢异常、游离脂肪酸增加及胰岛素抵抗等多种因素有关^[8]。肝

表1 12周末各组大鼠肝脏NF-κB、TNF-α蛋白表达的比较 (n=10)

组别	NF-κB	TNF-α
正常对照组	0.85±0.23	1.14±0.66
脂肪肝模型组	2.34±0.81 ^①	3.06±0.92 ^①
运动组	1.28±0.55 ^②	1.88±0.74 ^②

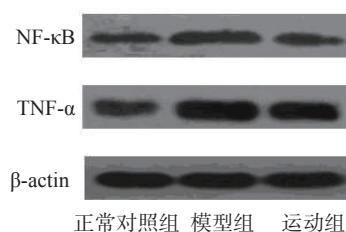
①与N组比较 $P<0.01$;②与C组比较 $P<0.01$

表2 大鼠肝脏NF-κB、TNF-α蛋白之间及与炎症活动度的相关性分析

变量	炎症活动度	TNF-α
NF-κB	$r=0.62$ ^①	$r=0.88$ ^②
TNF-α	$r=0.80$ ^②	-

注:①表示相关性在0.05水平具有显著意义;②表示相关性在0.01水平具有显著意义。

图1 Western blot检测肝组织NF-κB、TNF-α蛋白表达



脏游离脂肪酸增多、脂肪沉积,会导致肝源性胰岛素抵抗,脂质过氧化,进而激活炎症因子NF-κB。NF-κB做为一类重要的转录激活因子,会启动TNF-α、白细胞介素-1、细胞粘附分子等炎症因子的基因转录,引发炎症反应^[9]。同时TNF-α可进一步激活NF-κB,形成恶性循环,这就是诱发非酒精性脂肪肝的“第二次打击”^[10]。有氧运动在一定程度上可以减轻高脂饮食大鼠肝脏炎症活动。本实验发现有氧运动使大鼠肝组织炎症因子NF-κB、TNF-α蛋白表达均显著降低,同时相关分析显示大鼠肝脏NF-κB蛋白与TNF-α蛋白呈正相关,提示有氧运动可能通过抑制NF-κB的信号转录降低了炎症因子TNF-α的蛋白表达。TNF-α不仅可以直接参与脂质过氧化及氧化应激反应,而且还可以诱导其它炎症因子的释放,进而诱发肝脏炎症反应。因此,TNF-α做为肝脏炎症进展中的重要细胞因子,其蛋白表达水平的降低在有氧运动防治非酒精性脂肪肝的炎症病变中发挥着关键作用。

本实验结果显示,有氧运动可显著降低非酒精性脂肪肝大鼠肝脏NF-κB蛋白表达,推测其作用机制可能有以下两方面:第一,胰岛素的作用。胰岛素主要通过调节糖脂代谢维持机体正常生理活动,但近年的研究发现^[11],胰岛素除了调节机体的物质能量代谢外,对肝脏细胞还具有保护作用,核心就是抗炎作用。有研究证明胰岛素可以阻断磷脂酰肌醇3-激酶—蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶信号通路降低炎症反应,

减少肝细胞凋亡、坏死,保护肝细胞的结构和功能正常^[12]。同时有研究发现胰岛素可抑制单核细胞核内NF- κ B的活化,抑制炎症反应,发挥保护肝细胞的作用^[13]。因此,有氧运动可能通过提高了非酒精性脂肪肝大鼠体内胰岛素的量,从而有效抑制了肝脏NF- κ B蛋白的表达。第二,白细胞介素-6(IL-6)的作用。炎症因子IL-6一方面可以通过诱导肝细胞产生急性反应蛋白增强对宿主自身的破坏性炎症反应;另一方面可通过持续激活肝脏NF- κ B信号系统形成正反馈的级联放大效应,使炎症反应加强^[14]。有研究发现长期有氧运动可以显著降低机体IL-6水平^[15],由此推测,非酒精性脂肪肝大鼠肝脏IL-6表达减少可以阻断NF- κ B信号通路,抑制相关炎症因子的表达,发挥保护肝脏的作用。

TNF- α 是一种非糖基化蛋白,对介导炎症、抗肿瘤、免疫调节和脂质代谢均可发挥作用,肝脏是其重要的靶器官^[16]。本研究发现有氧运动可显著降低非酒精性脂肪肝大鼠肝脏TNF- α 蛋白表达,推测其机制可能是由于肝脏NF- κ B蛋白表达减少造成的。NF- κ B是一种真核细胞转录因子,是p50/p65异源二聚体。经典的NF- κ B信号通路中,未活化的p50/p65异源二聚体与抑制蛋白结合定位于细胞质内,当抑制蛋白被降解,就会释放出p50/p65二聚体,活化的p50/p65异源二聚体进入细胞核,会立刻启动多种促炎因子基因的转录,TNF- α 就是其中最主要的一个炎症因子^[17]。因此当有氧运动抑制了肝脏NF- κ B蛋白表达后,TNF- α 蛋白表达水平也会随之降低。

4 结论

有氧运动可通过抑制非酒精性脂肪肝大鼠肝组织炎症因子NF- κ B、TNF- α 的蛋白表达来改善肝脏的慢性炎症状态,最终发挥防治非酒精性脂肪肝的作用。

参考文献

- [1] Passos E, Pereira C, Goncalves IO, et al. Role of physical exercise on hepatic insulin, glucocorticoid and inflammatory signaling pathways in an animal model of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Life Sci, 2014, 123(14): 51—60.
- [2] 吴雏燕, 江钟立, 贺丹军, 等. 非酒精性脂肪肝患者的生活方式特征研究[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(5): 398—401.
- [3] Carr RM, Reid AE. FXR agonists as therapeutic agents for Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Curr Atheroscler Rep, 2015, 17(4): 863—869.
- [4] Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B in immunobiology[J]. Cell Res, 2011, 21(2): 223—244.
- [5] Cawthorn WP, Sethi JK. TNF- α and adipocyte biology[J]. FEBS Lett, 2008, 582(1): 117—131.
- [6] 焦广发, 张海峰, 高峰, 等. 12周游泳运动对高脂饮食大鼠脂肪组织UCP2mRNA和TNF- α 的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2009, 28(3): 281—285.
- [7] 王泰龄, 刘霞, 周之平, 等. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案[J]. 中华肝病杂志, 1998, 6(4): 195—197.
- [8] Nishida T, Tsuneyama K, Fujimoto M, et al. Spontaneous onset of nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in a mouse model of metabolic syndrome[J]. Lab Invest, 2013, 93(2): 230—241.
- [9] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF- κ B signaling[J]. Cell, 2008, 132(3): 344—362.
- [10] Guan YS, He Q, Wang MQ, et al. Nuclear factor kappa B and hepatitis viruses[J]. Expert Opin Ther Targets, 2008, 12(3): 265—280.
- [11] Hyun E, Ramachandran R, Hollenberg MD, et al. Mechanisms behind the anti-inflammatory actions of insulin [J]. Crit Rev Immunol, 2011, 31(4): 307—340.
- [12] Lawlor MA, Alessi DR. PKT/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? [J]. J Cell Sci, 2001, 114(16): 2903—2910.
- [13] Philipp S, Pedro C, Nathan IS. Diabetes and sepsis: preclinical finding and clinical relevance[J]. Diabetes Care, 2011, 34(3): 771—778.
- [14] Pavlidis TE. Cellular changes in association with defense mechanism in intra-abdominal sepsis[J]. Minerva Chir, 2003, 58(6): 777—781.
- [15] Hur S, Han GS, Cho BJ. Changes in glucose, TNF- α and IL-6 blood levels in middle-aged women associated with aerobic exercise and meditation training[J]. J Phys Ther Sci, 2014, 26(12): 1933—1936.
- [16] Duvnjak M, Lerotic I, Barsic N, et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(1): 4539—4550.
- [17] Koca SS, Bahcecioglu IH, Poyrazoglu OK, et al. The treatment with antibody of TNF- α reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine-and choline-deficient diet[J]. Inflammation, 2008, 31(8): 91—98.