

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.013

论著·临床

# 生酮饮食联合高强度间歇训练干预非酒精性脂肪肝的效果

文艺霏, 郑嵘灵, 刘华英, 潘珂君

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2020D01C421)

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院感染病·肝病中心

通信作者: 潘珂君, E-mail: 15899199151@163.com

**【摘要】** **目的** 观察生酮饮食(KD)联合高强度间歇训练(HIIT)干预非酒精性脂肪肝(NAFL)的效果。**方法** 选取2020年6月—2022年3月新疆医科大学第一附属医院感染病·肝病中心收治的NAFL患者112例作为研究对象,按照随机数字表法以1:1比例分为对照组、观察组,各56例。对照组采用HIIT干预治疗,观察组在对照组基础上加用KD干预。比较2组干预前后肥胖指标[体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)、肥胖度、体脂率(Fat)]、糖代谢指标[空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FPG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、脂代谢指标[三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、炎症因子[高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、IL-8]、固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1c)、视黄醇结合蛋白4(RBP4)、肌肉量、骨质量水平。**结果** 干预3个月后,观察组BMI、WHR、肥胖度、Fat低于对照组( $t/P=6.183/ <0.001, 4.224/ <0.001, 3.362/0.001, 3.268/0.001$ ), FINS、FPG、HOMA-IR水平低于对照组( $t/P=2.888/0.005, 2.983/0.004, 2.459/0.016$ ), TG、LDL-C水平低于对照组, HDL-C高于对照组( $t/P=3.582/ <0.001, 3.416/ <0.001, 4.036/ <0.001$ ), 血清hs-CRP、IL-6、IL-8水平低于对照组( $t/P=3.109/0.002, 3.862/ <0.001, 3.431/ <0.001$ ), 血清SREBP-1c、RBP4水平低于对照组( $t/P=5.248/ <0.001, 3.978/0.002$ ); 肌肉量高于对照组( $t/P=2.613/0.010$ ), 干预前后2组骨质量比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** KD联合HIIT对NAFL的干预效果更佳, 可有效控制肥胖, 降低体质量, 同时对糖脂代谢、炎症因子及血清SREBP-1c、RBP4水平有良好调节作用, 且不影响肌肉量、骨质量。

**【关键词】** 非酒精性脂肪肝; 生酮饮食; 高强度间歇训练; 糖脂代谢; 炎症因子**【中图分类号】** R575.2 **【文献标识码】** A

**Effect of ketogenic diet combined with high-intensity intermittent training on nonalcoholic fatty liver** Wen Yifei, Zheng Rongjiong, Liu Huaying, Pan Kejun. Infectious Diseases Liver Disease Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Pan Kejun, E-mail: 15899199151@163.com

Funding program: Natural Science Fund of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2020D01C421)

**【Abstract】** **Objective** To observe the effect of ketogenic diet (KD) combined with high intensity interval training (HIIT) on nonalcoholic fatty liver (NAFL). **Methods** From June 2020 to March 2022, 112 patients with NAFL admitted to the Infectious Disease/Liver Disease Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University were selected as the study subjects. They were divided into the control group and the observation group with a ratio of 1:1 according to the random number table, with 56 patients in each group. The control group was treated with HIIT intervention, and the observation group was treated with KD intervention on the basis of the control group. Obesity indexes (body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), obesity degree, body fat rate (Fat)), glucose metabolism indexes [fasting insulin (FINS), fasting blood glucose (FPG), insulin resistance index (HOMA-IR)], lipid metabolism indexes (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) Inflammatory factors [high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), IL-8], sterol regulatory element binding protein-1 (SREBP-1c), retinol binding protein-4 (RBP4), muscle mass, bone mass level. **Results** After 3 months of intervention, BMI, WHR, obesity and Fat in the observation group were lower than those in the control group ( $t/P=6.183/ <0.001, 4.224/ <0.001, 3.362/0.001, 3.268/0.001$ ), FINS, FPG, HOMA-IR levels were lower than those in the control group ( $t/P=2.888/0.005, 2.983/0.004, 2.459/0.016$ ), TG, LDL-C levels were lower than

those in the control group, HDL-C levels were higher than those in the control group ( $t/P = 3.582 / < 0.001$ ,  $3.416 / < 0.001$ ,  $4.036 / < 0.001$ ). The level of serum hs-CRP, IL-6, IL-8 was lower than that of the control group ( $t/P = 3.109 / 0.002$ ,  $3.862 / < 0.001$ ,  $3.431 / < 0.001$ ), and the level of SREBP-1c and RBP4 in serum was lower than that of the control group ( $t/P = 5.248 / < 0.001$ ,  $3.978 / 0.002$ ). The muscle mass was higher than that of the control group ( $t/P = 2.613 / 0.010$ ). There was no significant difference in bone mass between the two groups before and after the intervention ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The intervention effect of KD and HIIT on NAFL is better, which can effectively control obesity, reduce body mass, and regulate glycolipid metabolism, inflammatory factors and serum SREBP-1c, RBP4 levels, without affecting muscle mass and bone mass.

**【Key words】** Non-alcoholic fatty liver disease; Ketogenic diet; High-intensity interval training; Glucose and lipid metabolism; Inflammatory factors

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)是指无过量饮酒史导致的脂肪贮积、肝实质细胞脂肪变性的临床病理表现,属于代谢综合征的重要组成部分<sup>[1]</sup>。缺乏运动是导致 NAFL 发生的潜在因素,因此通过运动干预是改善 NAFL 的重要方式<sup>[2]</sup>。既往临床多通过中等强度有氧运动进行运动干预,但由于中等强度有氧运动时间较长,患者难以坚持,近年来高强度间歇训练(HIIT)由于其在较短时间内就可消耗与中等强度有氧运动相同的能量受到临床关注,逐渐应用于 NAFL 的干预治疗<sup>[3]</sup>。此外,不良饮食习惯也是导致 NAFL 发生的重要原因,因此,采取饮食干预同样是改善 NAFL 的关键<sup>[4]</sup>。近年来提出的生酮饮食(KD)逐渐应用于肥胖症、代谢综合征等疾病的治疗中,由低碳水化合物、高蛋白质及脂肪组成的饮食方案通过模拟人体饥饿状态,发挥减脂、减重效果<sup>[5]</sup>。以上 2 种方式对 NAFL 的改善均具有一定帮助,既往临床多通过比较不同饮食、运动干预方案对 NAFL 的改善效果<sup>[6]</sup>,较少将二者联合应用分析干预效果。基于此,本研究对 NAFL 患者首次采用 KD 联合 HIIT 进行干预并观察治疗效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 6 月—2022 年 3 月新疆医科大学第一附属医院感染病·肝病中心收治的 NAFL 患者 112 例作为研究对象,按照随机数字表法以 1:1 比例分为对照组、观察组,各 56 例。2 组性别、年龄、体质量指数(BMI)、脂肪肝程度、诱因、吸烟史、饮酒史、家族遗传史比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(202005180132),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:均符合“非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)”<sup>[7]</sup>中 NAFL 诊断标准,经 B 型超声检查符合以下任意 2 项即可确诊:①肝脏近场回声呈弥漫性增强,回声较肾脏强;②肝脏远场回声逐渐衰减;③肝内管道结构不清。依从

表 1 对照组与观察组 NAFL 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of NAFL patients in the control group and the observation group

项目	对照组 (n = 56)	观察组 (n = 56)	t/χ <sup>2</sup> 值	P 值
性别(男/女)	30/26	33/23	0.327	0.568
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	35.28 ± 4.31	36.19 ± 4.14	1.140	0.257
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	28.03 ± 1.45	28.41 ± 1.39	1.416	0.160
病程( $\bar{x} \pm s$ , 年)	3.16 ± 0.58	3.01 ± 0.51	1.453	0.149
脂肪肝程度			0.508	0.776
[例(%)]				
轻度	22(39.29)	20(35.71)		
中度	24(42.86)	23(41.07)		
重度	10(17.85)	13(23.22)		
诱因			0.373	0.541
[例(%)]				
肥胖	51(91.07)	49(87.50)		
代谢综合征	30(53.57)	29(51.79)	0.036	0.850
2 型糖尿病	20(35.71)	22(39.29)	0.152	0.696
吸烟史[例(%)]	32(57.14)	35(62.50)	0.334	0.563
饮酒史[例(%)]	36(64.29)	33(58.93)	0.340	0.560
家族遗传史[例(%)]	22(39.29)	26(46.43)	0.583	0.445

性良好,均配合完成相关检查、治疗。(2)排除标准:①妊娠期、哺乳期女性;②精神异常、认知障碍;③伴恶性肿瘤;④其他类型脂肪肝;⑤重要器官功能障碍;⑥存在免疫、血液系统疾病;⑦近期存在指导性规律运动;⑧存在运动系统损伤。

1.3 干预方法 对照组:采用 HIIT 进行干预,以 Pular cosmos 4.0 跑台结合 AE-GER Oxygen Analyzer 实施负荷递增试验对患者最大摄氧量( $VO_{2max}$ )测定,在适应 3 d 后获取 85%  $VO_{2max}$ 、60%  $VO_{2max}$  心率(HR)、监测自我用力感觉,每次运动前采取 10 min 50%  $VO_{2max}$  准备活动,然后放松 5 min,开始运动时强度为 80%  $VO_{2max}$ ,同时 HR 需达 174 次/min,持续 4 min,然后运动强度调整为 50%  $VO_{2max}$ ,持续 2 min,间歇 5 min,重复 5 次。每周运动 5 次。观察组:在对照组基础上加用 KD 干预治疗,根据体质量计算 1 d 所需总热量,标准体质量(kg) = 身高(cm) - 105,总热量 = 标准体质量(kg) × 25 kcal/kg,每天摄入 3% ~ 5% 碳水化合物、18% ~ 25% 蛋白质、70% ~ 75% 脂肪。2 组均干预 3 个月。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 肥胖指标检测:空腹状态下以标准体质量秤测定干预前后体质量、身高、体脂率(Fat)、腰臀比(WHR)变化,其中 BMI = 体质量(kg)/身高(m)<sup>2</sup>,肥胖度 = (实际体质量 - 标准体质量)/标准体质量 × 100%,体脂率(Fat) = 1.2 × BMI + 0.23 × 年龄 - 5.4 - 10.8 × 性别(男性为 1,女性为 0);腰臀比(WHR) = 腰围/臀围。

1.4.2 糖代谢指标检测:于干预前后晨起采取空腹肘静脉血 7 ml,以血液生化分析仪(美国德灵公司,RxL2Max 型)测定空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FPG),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FPG × FINS/22.5。

1.4.3 脂代谢指标检测:上述血液以全自动生化分析仪(美国贝克曼公司,AU5800)检测三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

1.4.4 血清炎性因子检测:上述血液 4 ml 离心留取血清,以酶联免疫吸附法测定高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、IL-8,试剂盒购自上海酶联生物公司。

1.4.5 血清 SREBP-1c、RBP4 检测:上述血液以酶联免疫吸附法测定固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1c)、视黄醇结合蛋白 4(RBP4)水平,试剂盒购自上海联硕生物公司。

1.4.6 肌肉量、骨质量水平检测:以人体成分分析仪(CareBo 810,购自鸿泰盛健康科技公司)检测,嘱咐患者脱去鞋袜,输入患者信息,包括性别、年龄、体质量等,让患者双足对准站立在感应区,5 s 后在仪器发出“哗哗”两声,嘱咐患者双手握住两边把手,待仪器再次发出“哔”声,测量结束。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)描述,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述,2 组间比较

采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组干预前后肥胖指标比较 干预前 2 组 BMI、WHR、肥胖度、Fat 比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),干预 3 个月后 2 组 BMI、WHR、肥胖度、Fat 均较干预前下降,且观察组低于对照组(*P* < 0.01),见表 2。

2.2 2 组干预前后糖代谢指标比较 干预前 2 组 FINS、FPG、HOMA-IR 水平比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),干预 3 个月后 2 组 FINS、FPG、HOMA-IR 水平均较干预前降低,且观察组低于对照组(*P* < 0.01 或 0.05),见表 3。

表 3 对照组与观察组 NAFL 患者干预前后糖代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of glucose metabolism indexes between NAFL patients in control group and observation group before and after intervention

组别	时间	FINS(mIU/L)	FPG(mmol/L)	HOMA-IR
对照组 (n=56)	干预前	16.47 ± 3.86	5.92 ± 0.97	3.77 ± 0.79
	干预后	14.09 ± 3.01	5.58 ± 0.81	3.14 ± 0.73
观察组 (n=56)	干预前	17.63 ± 3.25	6.01 ± 0.86	3.89 ± 0.85
	干预后	12.54 ± 2.66	5.14 ± 0.75	2.81 ± 0.69
<i>t/P</i> 对照组内值		3.639/ <0.001	2.013/ <0.047	4.383/ <0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		9.070/ <0.001	5.706/ <0.001	7.382/ <0.001
<i>t/P</i> 干预后组间值		2.888/ 0.005	2.983/ <0.004	2.459/ 0.016

2.3 2 组干预前后脂代谢指标比较 干预前 2 组 TG、LDL-C、HDL-C 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),干预 3 个月后 2 组 TG、LDL-C、HDL-C 水平均较干预前降低/升高,且观察组 TG、LDL-C 水平低于对照组,HDL-C 高于对照组(*P* < 0.01),见表 4。

2.4 2 组干预前后血清炎性因子水平比较 干预前 2 组血清 hs-CRP、IL-6、IL-8 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),干预 3 个月后 2 组血清 hs-CRP、IL-6、

表 2 对照组与观察组 NAFL 患者干预前后肥胖指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of obesity index of NAFL patients in control group and observation group before and after intervention

组别	时间	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	WHR	肥胖度(%)	Fat(%)
对照组 (n=56)	干预前	28.03 ± 1.45	0.90 ± 0.11	46.71 ± 7.14	44.91 ± 4.91
	干预后	25.74 ± 1.52	0.84 ± 0.07	35.68 ± 5.26	38.46 ± 4.68
观察组 (n=56)	干预前	28.41 ± 1.39	0.94 ± 0.12	45.66 ± 6.08	46.85 ± 5.79
	干预后	24.01 ± 1.44	0.78 ± 0.08	32.46 ± 4.87	35.74 ± 4.11
<i>t/P</i> 对照组内值		8.158/ <0.001	3.444/ <0.001	9.307/ <0.001	7.116/ <0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		16.624/ <0.001	8.302/ <0.001	12.680/ <0.001	11.709/ <0.001
<i>t/P</i> 干预后组间值		6.183/ <0.001	4.224/ <0.001	3.362/ <0.001	3.268/ 0.001

表 4 对照组与观察组 NAFL 患者干预前后脂代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

Tab. 4 Comparison of lipid metabolism indexes of NAFL patients in control group and observation group before and after intervention

组别	时间	TG	LDL-C	HDL-C
对照组 (n=56)	干预前	3.08 ± 0.53	3.21 ± 0.90	0.97 ± 0.21
	干预后	2.75 ± 0.30	2.68 ± 0.63	1.19 ± 0.20
观察组 (n=56)	干预前	3.14 ± 0.45	3.09 ± 0.82	1.02 ± 0.24
	干预后	2.56 ± 0.26	2.31 ± 0.51	1.38 ± 0.29
t/P 对照组内值		4.055/ <0.001	3.610/ <0.001	5.677/ <0.001
t/P 观察组内值		8.351/ <0.001	6.045/ <0.001	7.157/ <0.001
t/P 干预后组间值		3.582/ <0.001	3.416/ <0.001	4.036/ <0.001

IL-8 水平均较干预前降低,且观察组低于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 5 对照组与观察组 NAFL 患者干预前后血清炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 5 Comparison of serum inflammatory factor levels of NAFL patients in control group and observation group before and after intervention

组别	时间	hs-CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)
对照组 (n=56)	干预前	4.89 ± 1.24	46.01 ± 8.34	75.87 ± 13.40
	干预后	4.10 ± 0.79	34.35 ± 6.15	55.36 ± 7.56
观察组 (n=56)	干预前	5.03 ± 1.17	44.32 ± 7.81	77.35 ± 11.54
	干预后	3.63 ± 0.81	30.17 ± 5.27	50.63 ± 7.02
t/P 对照组内值		4.021/ <0.001	8.420/ <0.001	9.976/ <0.001
t/P 观察组内值		7.362/ <0.001	11.239/ <0.001	14.803/ <0.001
t/P 干预后组间值		3.109/ 0.002	3.862/ <0.001	3.431/ <0.001

2.5 2 组干预前后血清 SREBP-1c、RBP4 水平比较  
干预前 2 组血清 SREBP-1c、RBP4 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),干预 3 个月后 2 组血清 SREBP-1c、RBP4 水平均降低,且观察组低于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 6。

2.6 2 组干预前后肌肉量、骨质量比较  
干预前 2 组肌肉量、骨质量比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );干预 3 个月后 2 组肌肉量均较干预前升高,且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ ),2 组骨质量比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 7。

### 3 讨论

近年来随着人们生活方式、饮食习惯改变,NAFL 已成为全球性健康问题,发达国家其发生率在 30% 左右,而我国 NAFL 人数超过 2 亿,且近年来发病率不断上升<sup>[8]</sup>。研究指出,NAFL 的发生与胰岛素抵抗、营养因素、肥胖、糖脂代谢异常、遗传等多种因素有关,目前虽然对 NAFL 的发生机制具有一定了解,但临床并没

表 6 对照组与观察组 NAFL 患者干预前后血清 SREBP-1c、RBP4 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 6 Comparison of serum SREBP-1c and RBP4 levels of NAFL patients in the control group and the observation group before and after intervention

组别	时间	SREBP-1c (μg/L)	RBP4 (mg/L)
对照组 (n=56)	干预前	21.58 ± 5.54	38.25 ± 5.86
	干预后	18.44 ± 4.29	33.18 ± 4.96
观察组 (n=56)	干预前	22.09 ± 5.83	37.92 ± 6.03
	干预后	14.43 ± 3.78	29.54 ± 4.72
t/P 对照组内值		3.353/ 0.001	4.942/ <0.001
t/P 观察组内值		8.250/ <0.001	8.189/ <0.001
t/P 干预后组间值		5.248/ <0.001	3.978/ <0.001

注: SREBP-1c. 固醇调节元件结合蛋白-1; RBP4. 视黄醇结合蛋白 4。

表 7 对照组与观察组 NAFL 患者干预前后肌肉量、骨质量比较 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)

Tab. 7 Comparison of muscle mass and bone mass of NAFL patients in control group and observation group before and after intervention

组别	时间	肌肉量	骨质量
对照组 (n=56)	干预前	49.05 ± 8.19	3.35 ± 0.73
	干预后	55.17 ± 7.34	3.34 ± 0.81
观察组 (n=56)	干预前	48.37 ± 9.06	3.29 ± 0.67
	干预后	58.99 ± 8.11	3.37 ± 0.88
t/P 对照组内值		4.164/ <0.001	0.068/ <0.001
t/P 观察组内值		6.536/ <0.001	0.541/ <0.001
t/P 干预后组间值		2.613/ 0.010	0.188/ 0.852

有批准用于治疗 NAFL 的药物<sup>[9]</sup>。由于 NAFL 具有可逆性,因此寻找能够逆转 NAFL 的有效策略,对预防因 NAFL 引发的肝炎、心血管疾病的发生具有重要意义。

运动疗法作为代谢性疾病基本治疗方式已逐渐应用于临床,既往研究指出<sup>[10-11]</sup>,长时间坚持中低强度的有氧运动可有效消耗脂肪,达到减重效果,但实际应用过程中发现由于其持续时间较长,导致患者难以坚持,从而影响干预效果。因此有学者指出<sup>[12]</sup>,在身体情况允许前提下进行 HIIT 更有助于脂肪的消耗。高艳敏等<sup>[13]</sup>指出,采用 HIIT 能减少约 6% 脂肪比例,而采用中强度有氧运动且持续长时间方式仅减少约 3% 脂肪比例,同时 HIIT 训练平均时长在 20 min,而中强度有氧运动则需 40 min。因此采用 HIIT 更有助于减脂、减重,已被广泛用于 NAFL 的干预治疗。由于 NAFL 的发生不仅仅因为运动缺乏导致,不健康饮食习惯也是导致 NAFL 发生的重要因素,仅采用运动干预而不控制饮食很难发挥对 NAFL 的干预效果,因此,临床常采用运动 + 饮食的方式进行干预。既往饮食干

预多关注于减少脂肪摄入,长期以来收益并不明显,随着对高升糖指数碳水及糖类物质在代谢综合征中作用的认识,临床逐渐将饮食干预方式转移至 KD 中<sup>[14]</sup>。由于机体的自我调节性,身体具备新陈代谢灵活性、利用可替代原料提供能量的能力,机体在碳水化合物供应受到限制后,胰岛素水平下降,使脂肪生成、储蓄降低,机体从以葡萄糖为基础能量代谢变化为以脂肪为基础能量代谢,机体再通过一系列复杂过程将脂肪转化为可通过血脑屏障的酮体,从而作为大脑和其他组织的替代能量来源,这一模式称为 KD<sup>[15]</sup>。多项研究指出<sup>[16-17]</sup>,短期 KD 能降低肥胖者胰岛素抵抗、腰围、体质量,且随访过程中体质量能基本维持稳定。本研究结果显示,与单纯 HIIT 比较,采用 KD 联合 HIIT 方案干预效果更好,且肥胖指标、糖脂代谢、胰岛素抵抗均得到明显改善。结合既往研究分析 KD 相关作用机制<sup>[18-19]</sup>:(1)KD 一方面通过减少食用碳水化合物减少热量摄入,再通过模拟饥饿状态,从而转换机体供能方式,发挥减重效果,同时酮体具有抑制胃促生长素释放效果,可增加机体饱腹感,进而减少摄食,降低能量摄入,以达到减重效果;(2)KD 降低了碳水化合物摄入,使酮体水平增加,直接降低循环中血糖水平,随之反馈性降低胰岛素分泌,减轻高胰岛素血症,从而减轻胰岛素抵抗;(3)在 KD 条件下,机体中游离脂肪酸被氧化产生大量乙酰辅酶 A,其可被肝脏线粒体基质转化为乙酰乙酸,而乙酰乙酸可激活 GPR43 酮体受体,调节脂蛋白脂肪酶活性,促使脂质分解,从而调节血脂水平。因此 KD 与 HIIT 联合使用能在不同机制发挥减重效果,从而提升干预效果。此外,有研究指出<sup>[20]</sup>,仅通过 KD 可导致肌肉量、骨质量下降。而本研究中却发现,与 HIIT 联用后骨质量并没有变化,而肌肉量却有所增加,分析原因可能在于通过 HIIT 能提升一定肌肉量,从而减少 KD 对肌肉量的影响。

研究指出,NAFL 多存在不同程度肠道菌群失调,导致其内毒素明显增加,激活炎性级联反应,释放大量的 hs-CRP、IL-6、IL-8 等炎性因子,炎性因子与内毒素相互影响,加重肝细胞炎性反应,形成恶性循环,参与 NAFL 发展<sup>[21]</sup>。因此改善 NAFL 患者机体炎性反应也是控制 NAFL 进展的重要措施。本研究中干预后观察组血清炎性因子水平明显降低,表明 KD 联合 HIIT 能进一步减轻 NAFL 患者机体炎性反应。分析原因可能在于 KD 能通过酮体调节过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 活性,使肉碱棕榈酰转移酶 1A、脂肪酸代谢相关基因上调,丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 4、葡萄糖代谢基因下调,从而促使线粒体生物合成,提升细胞

抗氧化应激能力,减少炎性因子的生成、释放<sup>[22]</sup>。另有研究指出<sup>[23]</sup>,SREBP-1c、RBP4 在 NAFL 发生、发展中具有重要作用,其中 SREBP-1c 为体内脂质平衡主要调节者,可参与脂代谢紊乱,其水平过度表达可使脂肪合成增加,在肝脏等非脂肪组织聚积;RBP4 为肽类激素之一,近年来发现其可通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶活性等方式介导胰岛素抵抗发生发展,其水平升高可降低葡萄糖转运蛋白 4 合成,抑制肝脏对葡萄糖利用,并促使脂肪脂解,造成脂肪在肝脏沉积。本研究结果显示,采用 KD 联合 HIIT 干预后血清 SREBP-1c、RBP4 明显降低,由此推测 KD 联合 HIIT 可通过调节血清 SREBP-1c、RBP4 水平改善胰岛素抵抗、减少肝脏脂肪生成,从而逆转 NAFL,但具体机制尚未明确,可作为后续研究重点。

综上所述,KD 联合 HIIT 对 NAFL 的干预效果更佳,可有效控制肥胖,降低体质量,同时对糖脂代谢、炎性因子及血清 SREBP-1c、RBP4 水平有良好调节作用,同时不影响肌肉量、骨质量。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

文艺霏:实施研究过程,论文撰写;郑嵘灵:课题设计,实施研究过程;刘华英:资料搜集整理,分析试验数据;潘珂君:实施研究过程,论文审核

**参考文献**

- [1] Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2212-2224. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
- [2] 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[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(24): 7687-7697. DOI: 10.26355/eurrev\_202112\_27615.
- [3] 李红梅,毛杉杉. 高强度间歇训练在慢性病防治中的应用研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2019, 38(2): 137-142. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6710.2019.02.009.
- Li HM, Mao SS. Research progress in the application of high-intensity interval training in the prevention and treatment of chronic diseases[J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2019, 38(2): 137-142. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6710.2019.02.009.
- [4] Buzzetti E, Linden A, Best LM, et al. Lifestyle modifications for non-alcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 6(6): CD013156. DOI: 10.1002/14651858.
- [5] 梁茂珊. 生酮饮食在几种常见内分泌代谢病中的临床应用进展[J]. 海南医学, 2021, 32(13): 1739-1742. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.13.031.
- Liang MS. Progress in clinical application of ketogenic diet in several common endocrine and metabolic diseases[J]. Hainan Medical Jour-

- nal, 2021, 32(13): 1739-1742. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.13.031.
- [6] Khalafi M, Symonds ME. The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders: A meta-analysis [J]. Scand J Med Sci Sports, 2020, 30(11): 2020-2036. DOI: 10.1111/sms.13754.
- [7] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪肝肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 195-203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008.
- Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Group, Hepatology Branch, Chinese Medical Association, Fatty Liver Disease Expert Committee, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of non alcoholic fatty liver disease (2018 Update) [J]. Chinese Journal of Liver Diseases, 2018, 26(3): 195-203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008.
- [8] Arshad T, Golabi P, Henry L, et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in North America [J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(10): 993-997. DOI: 10.2174/1381612826666200303114934.
- [9] Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial [J]. Clin Sci (Lond), 2015, 129(12): 1097-1105. DOI: 10.1042/CS20150308.
- [10] 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]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(3): 862-881. DOI: 10.1210/clinem/dgab795.
- [11] Keating SE, Johnson NA, Mielke GI, et al. A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity [J]. Obes Rev, 2017, 18(8): 943-964. DOI: 10.1111/obr.12536.
- [12] Fredrickson G, Barrow F, Dietsche K, et al. Exercise of high intensity ameliorates hepatic inflammation and the progression of NASH [J]. Mol Metab, 2021, 53(1): 101270. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101270.
- [13] 高艳敏, 王光明, 杨文礼, 等. 高强度间歇训练和有氧运动对肥胖青年脂代谢及慢性炎症的影响 [J]. 中国运动医学杂志, 2017, 36(7): 628-632, 650. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6710.2017.07.011.
- Gao YM, Wang GM, Yang WL, et al. Effects of high-intensity interval training and aerobic exercise on fat metabolism and chronic inflammation in obese youth [J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2017, 36(7): 628-632, 650. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6710.2017.07.11.
- [14] 张汀樾, 李钰婷, 李小舟, 等. 生酮饮食与代谢相关脂肪性肝病的关系 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(18): 1-5. DOI: 10.7619/jcmp.20212327.
- Zhang TY, Li YT, Li XZ, et al. The relationship between ketogenic diet and metabolism related fatty liver disease [J]. Journal of Practical Clinical Medicine, 2021, 25(18): 1-5. DOI: 10.7619/jcmp.20212327.
- [15] 赵莎莎, 吴丽, 张以婧, 等. 生酮饮食与临床常见疾病关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2022, 28(5): 953-958. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.05.021.
- Zhao SS, Wu L, Zhang YJ, et al. Research progress on the relationship between ketogenic diet and common clinical diseases [J]. Medical Review, 2022, 28(5): 953-958. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.05.021.
- [16] Pilone V, Tramontano S, Renzulli M, et al. Metabolic effects, safety, and acceptability of very low-calorie ketogenic dietetic scheme on candidates for bariatric surgery [J]. Surg Obes Relat Dis, 2018, 14(7): 1013-1019. DOI: 10.1016/j.soard.2018.03.018.
- [17] 杨辉, 张片红, 江波, 等. 生酮饮食及限能平衡饮食对超重及肥胖者人体成分及生化指标的影响 [J]. 营养学报, 2018, 40(4): 403-405. DOI: 10.3969/j.issn.0512-7955.2018.04.019.
- [18] 刘诗贺, 南伟伟, 李晓莲, 等. 生酮饮食的临床应用与研究进展 [J]. 生理科学进展, 2021, 52(6): 445-450. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2021.06.009.
- Liu SH, Nan WW, Li XL, et al. Clinical application and research progress of ketogenic diet [J]. Progress in Physiology Science, 2021, 52(6): 445-450. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2021.06.009.
- [19] 龚琳捷, 张松. 低碳生酮饮食干预 2 型糖尿病的研究进展 [J]. 临床荟萃, 2021, 36(7): 651-654. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2021.07.016.
- Gong LJ, Zhang S. Research progress in the intervention of low-carbon ketogenic diet on type 2 diabetes [J]. Clinical Meta, 2021, 36(7): 651-654. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2021.07.016.
- [20] 许晓林, 吴秀华, 朱青安. 生酮饮食诱导骨丢失机制的研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(33): 2691-2693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.33.018.
- Xu XL, Wu XH, Zhu QA. Research progress on mechanism of bone loss induced by ketogenic diet [J]. Chinese Medical Journal, 2018, 98(33): 2691-2693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.33.018.
- [21] 陈洁, 陈佳良, 肖琨珉, 等. 炎症因子与非酒精性脂肪性肝病关系研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(15): 2949-2954. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.15.007.
- Chen J, Chen JL, Xiao KM, et al. Research progress on the relationship between inflammatory factors and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Medical Review, 2019, 25(15): 2949-2954. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.15.007.
- [22] 赵舒含, 廖建湘. 生酮饮食抗炎作用机制研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(11): 873-875. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200904-01468.
- Zhao SH, Liao JX. Research progress on the anti-inflammatory mechanism of ketogenic diet [J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2021, 36(11): 873-875. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200904-01468.
- [23] Flores-Cortez YA, Barragón-Bonilla MI, Mendoza-Bello JM, et al. Interplay of retinol binding protein 4 with obesity and associated chronic alterations (Review) [J]. Mol Med Rep, 2022, 26(1): 244. DOI: 10.3892/mmr.2022.12760.

(收稿日期: 2022-11-07)