

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.018

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.018>

循环胆汁酸与非酒精性脂肪肝患者骨骼肌容积之间的关系

陈忱¹, 欧阳醉², 幸雅薇¹, 卢放根¹

(1. 中南大学湘雅二医院消化内科, 长沙 410011; 2. 湖南旺旺医院消化内科, 长沙 410016)

[摘要] 目的: 探讨循环胆汁酸(bile acids, BAs)与非酒精性脂肪肝患者骨骼肌容积之间的关系。方法: 选择2012年1至2016年12月在中南大学湘雅二医院就诊的非酒精性脂肪肝病155例患者。检测其血清BAs及代谢参数, 并分析接受营养咨询12个月后患者的血清BAs及代谢参数变化。结果: 相关性分析显示12 α -羟基甾醇(12 α -OH)BAs(包括脱氧胆酸)水平与上下肢骨骼肌容积和总骨骼肌容积呈负相关。多因素分析显示脱氧胆酸水平与总骨骼肌容积减少相关, 而非12 α -OH BAs(包括鹅去氧胆酸)与下肢骨骼肌容积增加相关。鹅去氧胆酸的变化与下肢 Δ 骨骼肌容积正相关, 与 Δ 腰臀比和 Δ 总胆固醇呈负相关。总非12 α -OH BAs水平的变化与下肢的 Δ 骨骼肌容积正相关。结论: 循环BAs与骨骼肌容积有关, 包括脱氧胆酸在内的12 α -OH BAs与骨骼肌容积水平降低相关, 而非12 α -OH BAs包括鹅去氧胆酸与骨骼肌容积水平增加相关。

[关键词] 循环胆汁酸; 非酒精性脂肪肝; 骨骼肌容积; 相关性

Relationship between circulatory bile acids and skeletal muscle volume in patients with non-alcoholic fatty liver

CHEN Chen¹, OUYANG Zui², XING Yawei¹, LU Fanggen¹

(1. Department of Gastroenterology, Second Hospital, Central South University, Changsha 410011;

2. Department of Gastroenterology, Hunan Wangwang Hospital, Changsha 410016, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between circulatory bile acids and skeletal muscle volume in non-alcoholic fatty liver patients. **Methods:** A total of 155 patients with non-alcoholic fatty liver disease who were diagnosed in The Second Hospital of Central South University from January 2012 to December 2016 were enrolled in this study. Serum bile acids and metabolic parameters were measured, and serum bile acids and metabolic parameters were analyzed after 12 months of nutritional counseling. **Results:** Correlation analysis showed that 12 α -hydroxysterol bile acid (including deoxycholic acid) levels were negatively correlated with upper and lower extremity skeletal muscle volume and total skeletal muscle volume. Multivariate analysis showed that the level of deoxycholic acid was associated with a decrease in total skeletal muscle volume, whereas the level of non-12 α -hydroxysterol bile acids (including chenodeoxycholic acid) was associated with increased skeletal muscle volume in the lower extremities. The changes in chenodeoxycholic acid were positively correlated with the skeletal

收稿日期 (Date of reception): 2018-04-26

通信作者 (Corresponding author): 卢放根, Email: lufanggenyao@163.com

muscle volume of the lower extremities and negatively correlated with the Δ WHR and Δ total cholesterol. The change in the total non-12 α -hydroxysterol bile acid levels was positively correlated with the skeletal muscle volume of the lower extremities. **Conclusion:** Circulating bile acids are associated with skeletal muscle volume. 12 α -OH bile acids, including deoxycholic acid, are associated with decreased skeletal muscle volume, while non-12 α -OH bile acids, including chenodeoxycholic acid are associated with increased skeletal muscle volume. The molecular mechanism underlying the association between bile acid levels and skeletal muscle volume remains to be explored.

Keywords cyclic bile acids; non-alcoholic fatty liver disease; skeletal muscle volume; correlation

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)常与肥胖、血脂异常、心血管疾病、慢性肾疾病和2型糖尿病等代谢性疾病有关。胆汁酸(bile acid, BA)对膳食脂质吸收和胆固醇代谢至关重要^[1-2]。最近研究^[3]显示BAs可与法尼醇X受体(farnesoid X receptors, FXR)和G蛋白偶联受体5(G protein-coupled receptor 5, TGR5)结合。在NAFLD患者的肝中,各种核受体调节许多生物过程,包括脂质和葡萄糖代谢,肝FXR蛋白的表达下降均与NAFLD的进展有关^[4]。BAs激活核受体FXR- α ,其与DNA的法尼醇X一起与类视黄醇X受体(retinoid X receptor, RXR)结合以调节参与脂质和葡萄糖代谢和炎症基因的转录^[5]。此外,BA与膜型受体TGR5结合,参与肠促胰素激素胰高血糖素样肽的分泌和能量平衡的调节。BAs主要通过经典和替代途径在肝中由胆固醇氧化合成,胆固醇最初在经典途径中被7 α -羟化酶羟基化为7 α -羟基胆固醇,而在旁路途径中被27-羟化酶羟基化为27-羟基胆固醇。然后两者都代谢为鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)和胆酸(cholic acid, CA),CDCA向CA的分解代谢转化通过由CYP8B1编码的12 α -羟化酶进行^[6]。CDCA和CA都与肝中的甘氨酸或牛磺酸结合并排泄到十二指肠。这些主要BA可以被肠道微生物团去羟基化以产生次级BA,次级BAs主要由脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石膏酸组成,在末端回肠被有效吸收,通过门静脉返回肝并分泌到胆汁中^[7]。因此,各种BAs通过肠肝循环在血液中循环,12 α -羟基甾醇(12 α -OH)BA与非12 α -OH BA的低比例与人类胰岛素抵抗相关。BAs在NAFLD的发生发展中起重要作用。骨骼肌为人体最大的器官,在代谢稳态调控中有重要作用,研究^[8]显示骨骼肌可通过吸收和氧化脂肪酸以调控肝脂的合成,当骨骼肌脂肪氧化吸收受阻(通常为胰岛素抵抗)时可增加血中三酰甘油及游离脂肪酸的含量,从而增加肝脂的合成,最终引起非酒精性脂肪肝^[7]。因此研究BA与骨骼肌容积(skeletal

muscle volume, SMV)之间的关联性具有重要意义,但国内目前尚未见这方面的研究。本研究旨在确定循环BA与代谢参数之间的关联,包括NAFLD患者的SMV。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2012年1至2016年12月在中南大学湘雅二医院就诊的155例NAFLD患者为研究对象。纳入标准:1)符合《世界胃肠病组织非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[9]中NAFLD的相关诊断;2)男性酒精摄入量<210 g/周,女性酒精摄入量<140 g/周;3)未使用过脂肪变性药物;4)患者神智清晰可与医护人员进行正常交流;5)已获患者知情同意。排除标准:1)其他肝病患者;2)恶性肿瘤患者。155例患者中男84例,女71例;年龄(47.91 \pm 5.08)岁;64例患者血脂异常;56例患者2型糖尿病;53例患者高血压;34例痛风。本研究经中南大学湘雅二医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

测定指标为患者血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆固醇(total cholesterol, T-Chol)、三酰甘油(triglyceride, TG)、血肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)、空腹血糖(fasting blood glucose detection, FBG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)和空腹过夜后至少12 h空腹胰岛素(immunoreactive insulin, IRI)。胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)=(空腹胰岛素 \times FBG)/405。稳态模型评估(HOMA- β)=(空腹胰岛素 \times 360)/(FBG-63)。对

155名患者的体成分进行测定, 然后由注册营养师进行营养咨询。使用多频生物阻抗测定包括体重, BMI, SMV, 体脂率, 腰臀比率(waist-hip ratio, WHR)和内脏脂肪等参数。以双能量X射线吸收仪为分析身体组成的标准方式。87名入选患者, 其中男40例, 女47例, 年龄(58.31 ± 4.28)岁, 同意定期进行营养咨询。营养师建议30 kJ/理想体重(kg)和20%的脂肪能量分数为每日摄入量, 每周进行3次>20 min的有氧运动。注册营养师的每次随访期间评估患者的身体健康状况。计算经过12个月常规营养咨询后患者人体测量学和实验室参数的变化, 并以 Δ 表示。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行分析, 以Spearman分析计算血清BA水平和代谢参数之间的相关系数。使用Pearson检验分析 Δ BA和 Δ 代谢参数之间的相关性。使用多变量logistic模型进行多变量分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清BA水平与物理和实验室参数之间的相关性

Spearman检验显示: 血清DCA水平与上肢或下肢SMV, 总SMV, GGT和UA呈负相关($P < 0.05$)。总12 α -OH BA水平(包括DCA)与体脂率呈正相关($P < 0.05$), 与上肢或下肢SMV, 总SMV和UA呈负相关($P < 0.05$, 表1)。血清非12 α -OH BA水平仅与UA相关($P < 0.05$)。12 α -OH BAs与非12 α -OH BAs的比例与下肢SMV和总SMV呈负相关。总血清BA水平与上肢SMV呈负相关($P < 0.05$, 表2)。12 α -OH BA总水平与下肢SMV呈负相关($P < 0.05$)。多变量分析显示DCA与GGT, 体脂率和总SMV呈负相关($P < 0.05$)。总12 α -OH BA水平与UA水平呈负相关($P < 0.05$)。CDCA和总非12 α -OH BA水平与下肢SMV正相关($P < 0.05$), 而总BA水平与GGT水平呈正相关($P < 0.05$, 表3)。

表1 血清12 α -OH BA水平与物理和实验室参数相关性

Table 1 Correlation of serum 12 α -OH BA levels with physical and laboratory parameters

参数	DCA		DCA+GDCA+TDCA		总12 α -OH BA	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P
BMI	0.1077	0.6692	0.0848	0.7729	0.1175	0.6928
体脂率	0.4791	0.0793	0.4643	0.0821	0.8257	0.0031
WHR	-0.4524	0.0935	-0.4848	0.0772	-0.3175	0.2819
上肢SMV	-0.5921	0.0158	-0.6125	0.0238	-0.8726	0.0013
下肢SMV	-0.5915	0.0327	-0.5778	0.0318	-0.7618	0.0042
总SMV	-0.7215	0.0068	-0.7291	0.0073	-0.9113	0.0018
内脏脂肪	0.3182	0.2159	0.3272	0.2784	0.3621	0.1938
AST	-0.1743	0.5259	-0.1926	0.4938	-0.0753	0.7286
ALT	-0.0672	0.7249	-0.0581	0.8207	-0.1134	0.6881
GGT	-0.5718	0.0318	-0.5913	0.0413	-0.4821	0.0831
T-Chol	0.1729	0.5170	0.1879	0.4293	0.5011	0.0638
TG	0.2027	0.4491	-0.1927	0.4910	0.3917	0.2819
Cr	-0.2271	0.3965	-0.2722	0.3881	-0.4182	0.1172
UA	-0.5329	0.0428	0.5315	0.0329	-0.5718	0.0318
FBG	0.3297	0.1907	0.3771	0.1772	0.4282	0.1482
空腹胰岛素	0.4522	0.0918	0.4288	0.1024	0.5019	0.00571
HOMA-IR指数	0.4107	0.1339	0.3951	0.1339	0.6921	0.00811
HOMA- β 指数	0.3528	0.1881	0.3148	0.2751	0.5182	0.71829
PLT	0.4310	0.1073	0.4290	0.1038	0.0975	0.75192

表2 血清非12 α -OH BA水平与物理和实验室参数相关性分析
Table 2 Correlation of serum non-12 α -OH BA levels and physical and laboratory parameters

参数	CDCA		CDCA-GCDCA-TCDC A		总非12 α -OH BA		12 α -OH BA/非12 α -OH BA		总BAs	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P
BMI	0.3172	0.2192	-0.2891	0.5221	0.0083	0.7228	0.0764	0.9271	0.0729	0.8193
体脂率	0.3019	0.2678	0.0562	0.8719	0.3871	0.1829	0.5472	0.1528	0.4927	0.0727
WHR	0.2281	0.3822	0.0773	0.8173	-0.0872	0.8734	-0.1759	0.5583	-0.0482	0.8551
上肢SMV	-0.0619	0.7281	-0.2891	0.5992	-0.7389	0.0724	-0.3795	0.1283	-0.5281	0.0472
下肢SMV	-0.0722	0.7754	-0.0672	0.2831	-0.3517	0.3522	-0.6853	0.0271	-0.3385	0.2681
总SMV	0.2926	0.7615	0.889	0.8276	-0.1838	0.5380	-0.5420	0.0165	-0.2871	0.3362
内脏脂肪	-0.0283	0.7293	-0.3719	0.6713	0.0981	0.1829	0.3387	0.7729	0.1529	0.1729
AST	-0.3618	0.9423	0.5713	0.0713	0.1829	0.7192	-0.2085	0.2971	0.1773	0.1175
ALT	-0.1729	0.6823	0.1928	0.0619	0.0764	0.6849	-0.0761	0.1632	0.0429	0.6782
GGT	0.2811	0.4817	0.5731	0.0418	0.2778	0.0428	-0.7582	0.0628	0.1639	0.2893
T-Chol	0.1822	0.6331	0.2783	0.2271	0.8613	0.0762	0.1487	0.1739	0.0482	0.5061
TG	0.3821	0.2467	0.5281	0.6279	0.8713	0.4361	-0.1572	0.8627	0.1729	0.1782
Cr	-0.5192	0.0671	-0.4729	0.0538	-0.5261	0.2297	-0.1598	0.6733	0.3982	0.2257
UA	-0.2837	0.7331	0.2689	0.0822	-0.2871	0.0358	0.5328	0.9285	0.5713	0.1933
FBG	-0.1928	0.2856	-0.3392	0.3729	-0.7764	0.1572	-0.4281	0.9722	-0.3722	0.1087
空腹胰岛素	-0.0822	0.8845	-0.6813	0.0817	-0.6745	0.1905	-0.3875	0.9182	-0.1375	0.2295
HOMA-IR指数	0.0019	0.9217	-0.2789	0.3827	-0.4815	0.0587	0.5548	0.9571	-0.0668	0.2817
HOMA- β 指数	0.1841	0.6429	-0.2614	0.1729	-0.7358	0.0629	0.7531	0.9826	0.0795	0.1907
PLT	-0.8391	0.8296	-0.2091	0.2873	-0.1873	0.894	-0.0642	0.9285	0.0824	0.2024

表3 与血清BA水平相关的物理参数和实验室数据的多元分析

Table 3 Multivariate analysis of physical parameters and laboratory data related to serum BA levels

项目	回归系数	F	95%CI	P
DCA vs				
GGT	-1.2873	15.072	-2.142~-0.667	<0.001
体脂率	-0.0583	10.392	-0.079~-0.014	0.003
总SMV	-0.8489	9.428	-14.029~-2.851	0.005
DCA+GDCA+TDCA vs				
GGT	-0.9002	4.182	-1.790~-0.004	0.049
体脂率	-0.0758	14.072	-0.117~-0.038	<0.001
总SMV	-11.2209	11.298	-18.027~-4.327	0.002
12 α -OH BA vs UA	-5.9271	6.368	-10.283~-1.069	0.018
CDCA vs 下肢SMV	0.4019	7.951	0.1048~0.6718	0.009
CDCA+GCDCA+TCDCA vs				
GGT	1.2762	7.710	0.3027~2.1118	0.019
下肢SMV	0.3185	7.529	0.0846~0.5572	0.010
非12 α -OH BA vs				
GGT	1.3728	5.192	0.1146~2.2542	0.030
下肢SMV	0.3851	6.508	0.1368~0.5835	0.016
12 α -OH BA/非12 α -OH BA vs				
UA	-5.0972	4.772	-9.1227~-0.2718	0.039
体脂率	-0.0588	4.629	-0.1168~-0.0029	0.039
下肢SMV	-0.3681	5.118	-0.7185~-0.0278	0.032
总BAs vs GGT	1.0514	13.285	0.4764~1.7659	0.001

多变量分析调整了体脂率, 上肢SMV, 下肢SMV, 总SMV, γ -GTP和UA。

Body fat rate, upper limb SMV, lower limb SMV, total SMV, γ -GTP and UA were adjusted for Multivariate analysis.

2.2 定期营养咨询后血清BA水平变化与代谢参数的相关性

在接受定期营养咨询12个月的87名患者中, 内脏脂肪和血清Cr值显著降低($P<0.05$, 表4)。BMI和T-Chol血清水平有降低趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。在营养咨询期间, 61名(70.5%)患者继续每周至少3次快速行走 >20 min。然而, 在接受营养咨询的87名患者中, SMV无显

著变化(表4)。总血清12 α -OH BA(Δ 12 α -OH BA)水平的变化与 Δ FBG呈正相关, 而 Δ CDCA与 Δ T-Chol和 Δ WHR呈负相关, 与下肢的 Δ SMV呈正相关($P<0.05$)。总的非12 α -OH BA(Δ non-12 α -OH BA)水平的变化与下肢的 Δ SMV正相关(表5)。男性和女性的身体和实验室参数的变化程度差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 接受定期营养咨询12个月的患者的基本和身体特征($n=87$)Table 4 Basic and physical characteristics of patients who received regular nutrition consultation for 12 months ($n=87$)

特征	接受营养咨询患者		
	基线OR (95% CI)	12个月后OR (95% CI)	P
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	24.72 (21.17~38.96)	24.51 (21.39~38.41)	0.071
体脂率/%	28.9 (17.52~50.11)	29.7 (15.22~51.09)	0.527
WHR	0.87 (0.82~0.97)	0.85 (0.80~0.95)	0.820
上肢SMV/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	1.78 (1.36~2.28)	1.91 (1.42~2.29)	0.478
下肢SMV/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	5.22 (4.71~8.71)	5.43 (4.62~8.29)	0.930
总SMV/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	8.26 (7.39~11.54)	8.39 (7.41~12.98)	0.574
内脏脂肪/ cm^3	117.27 (59.02~163.83)	82.93 (31.95~150.59)	0.001
AST/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	35 (18~93)	31 (23~39)	0.418
ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	36 (17~81)	33 (20~70)	0.817
GGT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	32 (19~132)	35 (19~227)	0.829
总胆固醇/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	4.91 (3.90~5.90)	4.71 (3.39~5.38)	0.069
TG/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.45 (0.61~3.35)	1.58 (0.51~3.82)	0.429
Cr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	66.30 (43.32~99.01)	58.34 (37.13~95.47)	0.018
UA/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	328.33 (256.36~557.33)	337.85 (257.55~447.88)	0.251
糖化血红蛋白/%	6.23 (5.28~7.29)	6.35 (5.28~6.71)	0.743
FBG/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.78 (4.83~8.89)	5.38 (2.67~8.78)	0.930
空腹胰岛素/($\text{mU}\cdot\text{L}^{-1}$)	16.09 (2.84~33.19)	12.07 (2.05~32.18)	0.718
HOMA-IR指数	3.82 (0.72~8.29)	2.91 (0.39~10.74)	0.775
HOMA- β 指数	119.2 (28.3~703.91)	93.28 (27.95~293.04)	0.705
PLT/($10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	22.74 (13.92~102.85)	23.81 (12.08~24.83)	0.729

表5 定期营养咨询12个月后血清胆汁酸变化与代谢参数的相关性

Table 5 Correlation of serum bile acid changes and metabolic parameters after 12 months of regular nutrition consultation

参数	r	95%CI	P
Δ 总12 α -OH BA vs Δ FBG	0.5584	0.0886~0.8262	0.0317
Δ CDCA vs			
Δ T-Chol	-0.5679	-0.8361~-0.0762	0.0284
Δ WHR	-0.5019	-0.7514~-0.0026	0.0395
Δ 下肢SMV	0.5893	-0.7549~-0.0092	0.0127
Δ 总非12 α -OH BA vs Δ 下肢SMV	0.5731	0.1598~0.8149	0.0218

3 讨论

本研究发现血清BA与SMV的水平相关, 相关性分析结果显示12 α -OH BA的循环水平与SMV减

少有关; 同时体脂率增加可能是由于SMV减少所致。多变量分析显示DCA的循环水平与SMV, 体脂率和GGT值降低有关。这些发现表明包括DCA在内的12 α -OH BA涉及蛋白质分解代谢和能量消

耗。TGR5激动剂孵育骨骼肌增加了2型脱碘酶(D2)的活性和能量消耗, 激活的D2增加甲状腺激素三碘甲状腺原氨酸的活性形式的表达和棕色脂肪组织中的产热^[10]。与CDCA相比, 脱氧胆酸以更高的亲和力与TGR5结合。因此, 12 α -OH BA可通过TGR5信号传导途径增强一般能量消耗, 这与发现体脂率和GGT值降低一致。已有研究^[11]显示TGR5的激活增加了原代人类肌细胞的O₂消耗, 但支持TGR5介导的骨骼肌自动催化的证据尚未见到, 可能解释12 α -OH BA水平与SMV减少之间相关性的潜在机制仍有待阐明。脱氧胆酸可能可以作为骨骼肌减少症的生物标志物, 骨骼肌减少症在患有晚期NAFLD的患者中经常出现^[12]。增加能量消耗将有助于改善代谢综合征, 而增加肌肉分解代谢会加剧代谢综合征^[13]。有氧运动可能需要维持SMV并受益于12 α -OH BA介导的代谢效应。

与12 α -OH BA水平相反, 多变量分析显示血清非12 α -OH BA水平与下肢SMV增加相关。包括CDCA在内的非12 α -OH BAs血清水平的变化与下肢SMV的变化呈正相关, 这与多变量分析结果一致。下肢SMV远大于上肢的SMV。另外, 步行等有氧运动可以对下肢SMV的变化产生更大的影响, 这可能有助于血清非12 α -OH BA水平与下肢SMV之间的正相关^[14]。本研究发现 Δ CDCA值与 Δ T-Chol和 Δ WHR值呈负相关。BA对FXR的亲和力依次为CDCA> DCA> LCA> CA。活化的FXR降低脂肪酸合成酶的肝脏表达和固醇调节因子结合蛋白-1c的表达, 脂质合成酶是脂肪形成基因的关键调节因子。此外, FXR的激活通过诱导过氧化物酶体增殖物激活受体和丙酮酸脱氢酶同工酶4的表达来促进肝线粒体中的脂质氧化。CDCA与降低的WHR之间的相关性可能与BA通过FXR信号通路在肝脏和脂肪组织中表达有关, 因为FXR在骨骼肌中不表达。血清非12 α -OH BA水平与SMV之间关联的分子机制尚未阐明。然而, CDCA对心肌细胞增殖和/或体力活动对CDCA代谢的影响, 包括肠-肝循环可能受到影响。多因素logistic回归模型显示BA总水平与血清水平升高均与GGT相关, 这表明脂肪肝和/或肝胆系统受损可影响禁食后BA的总水平。多频生物阻抗技术已被证明可用于快速评估人体测量数据, 包括骨骼肌肉体积, 而不将慢性肝病患者暴露于辐射^[15]。因此, 每次访问时从每位患者收集的信息将成为营养建议的基础。营养咨询导致内脏脂肪显著减少, 每周至少3次>20 min有氧运动的表现可能部分有助于维持

患者的SMV。美国的第3次全国健康和营养调查发现, SMV与胰岛素抵抗和前驱糖尿病的患病率呈负相关^[16]。定期运动通过减弱葡萄糖转运蛋白, 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α 及其下游调节因子在骨骼肌中的表观遗传修饰来促进糖尿病患者的葡萄糖摄取。因此, 由12 α -OH BA介导的SMV减少可以影响FBG水平的升高, 而非12 α -OH BA介导的减少可以有利地影响葡萄糖代谢^[17]。然而, 在单变量或多变量分析中, 没有发现非12 α -OH BA与葡萄糖代谢之间的显著关联。这可能是由于在进入研究时, 部分患者已经接受了2型糖尿病药物治疗, 这可能掩盖了BA水平和葡萄糖代谢之间的关联。

本研究的一个局限是对文献的搜索没有揭示任何可以解释血清BA水平与SMV之间关联的机制。此外, 接受药物治疗代谢性疾病的NAFLD患者比例高可能干扰了血清BAs与代谢参数之间的关联。总之, 循环BA与NAFLD患者的SMV相关。包括DCA在内的12 α -OH BA与减少的SMV相关。相反, 包括CDCA在内的非12 α -OH BA与增加的SMV相关。BA和SMV之间关联的分子机制仍有待探索。

参考文献

1. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, et al. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease—availability and accuracy of non-invasive methods[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(4): 392-400.
2. Miller MH, Ferguson MA, Dillon JF. Systematic review of performance of non-invasive biomarkers in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2015, 31(4): 461-473.
3. Alemi F, Poole DP, Chiu J, et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1): 145-154.
4. Carr RM, Reid AE. FXR agonists as therapeutic agents for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(4): 500.
5. Degirolamo C, Rainaldi S, Bovenga F, et al. Microbiota modification with probiotics induces hepatic bile acid synthesis via downregulation of the Fxr-Fgf15 axis in mice[J]. *Cell Rep*, 2014, 7(1): 12-18.
6. Májer F, Sharma R, Mullins C, et al. New highly toxic bile acids derived from deoxycholic acid, chenodeoxycholic acid and lithocholic acid[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(1): 256-268.
7. Amonyngcharoen S, Suriyo T, Thiantanawat A, et al. Tauroolithocholic acid promotes intrahepatic cholangiocarcinoma cell growth via muscarinic acetylcholine receptor and EGFR/ERK1/2 signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(6): 2317-2326.

8. 孙婧瑜. CD36对骨骼肌脂肪酸代谢调控的机制研究[D]. 上海: 华东师范大学, 2014.
SUN Jingyu. The role of CD36 in regulating metabolism of fatty acid in skeletal[D]. Shanghai: East China Normal University, 2014.
9. 丁雯瑾, 范建高. 世界胃肠病组织非酒精性脂肪性肝病诊疗指南简介[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(5): 561-564.
DING Wenjin, FAN Jianga. Introduction to the diagnosis and treatment guidelines for non-alcoholic fatty liver disease in gastrointestinal tissue in the world[J]. Journal of Practical Liver Disease, 2014, 17(5): 561-564.
10. Broeders EP, Nascimento EB, Havekes B, et al. The bile acid chenodeoxycholic acid increases human brown adipose tissue activity[J]. Cell Metab, 2015, 22(3): 418-426.
11. Ichikawa R, Takayama T, Yoneno K, et al. Bile acids induce monocyte differentiation toward interleukin-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway[J]. Immunology, 2012, 136(2): 153-162.
12. 马善尧. 新型TGR5激动剂抗糖尿病机制研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2016.
MA Shanyao. Study on anti-diabetic mechanism of novel TGR5 agonists[D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2016.
13. Jiao N, Baker SS, Chapa-Rodriguez A, et al. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD[J]. Gut, 2017, 152(5): S1068.
14. Barreto MS, Rosa RA, Santini MF, et al. Efficacy of ultrasonic activation of NaOCl and orange oil in removing filling material from mesial canals of mandibular molars with and without isthmus[J]. J Appl Oral Sci, 2016, 24(1): 37-44.
15. 吴圣楠, 齐玉梅, 陈亚军, 等. 多频生物电阻抗对肝硬化患者细胞内外液的探讨[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(36): 4170-4174.
WU Shengnan, QI Yumei, CHEN Yajun, et al. Multi-frequency bioelectrical impedance study of intracellular and extracellular fluids in patients with liver cirrhosis[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2013, 21(36): 4170-4174.
16. Greco TM, Diner BA, Cristea IM. The impact of mass spectrometry-based proteomics on fundamental discoveries in virology[J]. Annu Rev Virol, 2014, 1(1): 581-604.
17. Krepline AN, Christians KK, George B, et al. Venous thromboembolism prophylaxis during neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer—is it indicated?[J]. J Surg Oncol, 2016, 114(5): 581-586.

本文引用: 陈忱, 欧阳醉, 幸雅薇, 卢放根. 循环胆汁酸与非酒精性脂肪肝患者骨骼肌容积之间的关系[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(7): 1480-1487. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.018

Cite this article as: CHEN Chen, OUYANG Zui, XING Yawei, LU Fanggen. Relationship between circulatory bile acids and skeletal muscle volume in patients with non-alcoholic fatty liver[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(7): 1480-1487. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.018