

基于网络药理学理论的系统营养联合节律运动 对运动系统疾病风险干预及肝代谢调控生理机制研究

蒋 彤, 余焕玲

(首都医科大学公共卫生学院, 北京 100069)

摘 要: 目的: 研究系统营养联合节律运动对运动系统疾病风险人群干预效果及可能的肝代谢调控生理机制。方法: 依据本中心日常健康预警筛选肝代谢异常(肝脏纤维化或脂肪肝风险)同时伴随运动系统风险人群160名受试者随机分为对照组和实验组, 每组80人。对照组不做任何干预, 实验组每天进行系统营养和节律运动的联合干预, 连续干预3个月。干预前后采用超声骨密度检测技术对受试者的骨密度进行检测, 采用生物电全身扫描系统对受试者的左右髌膝关节活性、肝脏区域生物活性进行检测, 利用受控衰减参数理论技术来评估肝组织的脂肪变数值及利用瞬时弹性成像技术来评估肝脏的硬度值, 利用自动荧光检测技术检测糖基化终产物(AGEs)数值。结果: 干预3个月后的实验组的骨密度T值、左右髌膝关节活性、肝脏器官活性、肝脏脂肪衰减度及肝脏硬度、糖基化终产物(AGEs)数值等各项指标与干预后对照组及实验组干预前比较差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 系统营养联合节律运动能显著改善受试者骨密度及髌膝关节功能, 肝脏可能通过抑制糖基化终产物(AGEs)生成进而达到对运动系统疾病风险的调节。

关键词: 网络药理学; 运动系统风险; 系统营养; 节律运动; 糖基化终产物

骨性关节炎主要表现为缓慢发展的关节疼痛、压痛、僵硬、关节肿胀、活动受限和关节畸形等^[14]。在引起运动系统疾病风险的众多因素中, 肝代谢水平强弱是重要的关键因素, 国内外有研究已经证实, 慢性肝病患者常常伴有骨质的丢失, 尤其是肝脏疾病中的病毒性肝炎、脂肪性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、酒精肝等疾病与骨质疏松症和关节炎密切相关^[59], 有研究表明, 脂肪肝和骨质疏松症可能通过炎症介质、激素、物质代谢及肠道菌群失调等复杂途径相互影响, 肝脏功能异常介导的炎症反应, 能增加细胞因子的释放(如TNF- α 、IL-1、IL-6)、增加核因子 κ B受体活化因子配基(RANKL), 进而能刺激破骨细胞的骨吸收, 引发骨质疏松和骨关节炎^[10-12], 肝脏参与运动系统调节的更多机制有待进一步深入研究。目前, 研究发现, 众多激素、生长因子和细胞因子等参与均衡成骨细胞和破骨细胞的数量和活性, 影响骨代谢平衡, 晚期糖基化终末产物(AGEs)也是目前其中研究较为广泛的因子之一^[13]。AGEs是指在非酶促条件下, 蛋白质、氨基酸、脂类或核酸等大分子物质的游离氨基与还原糖的醛基经过缩合、重排、裂解、氧化修饰后产生的一组稳定的终末产

物。有研究证实, AGEs与AGEs受体(如RAGE)的相互作用诱导了受体承载细胞核因子- κ B(NF- κ B)的活化, 同时这一作用还诱导了细胞因子、生长因子、黏附分子表达的增加, 骨蛋白也会受AGE化学修饰进而影响破骨细胞(骨吸收), 成骨细胞(骨形成), 以及骨基质(性质及降解)等, 从而导致骨质疏松^[14]。因此降低AGEs对预防改善运动系统疾病风险可能具有重要意义。

研究证实, 肝脏和AGEs均与运动系统疾病风险密切相关, 但肝脏强弱状态与AGEs生成多少之间是否有较强的关系的研究还较为鲜见, 过往的研究更多的是针对单一的骨骼或者关节代谢的某个或某几个生化指标^[15], 或者通过单一的营养组分或单一的运动形式, 都存在着各自的局限性。实际上, 临床上的多种慢性病如肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病、运动系统疾病等都是多基因、多因素作用的疾病, 仅根据单一作用靶点难以达到良好治疗的效果。网络药理学强调对信号通路的多途径调节, 提高系统干预的治疗效果, 降低毒副作用^[16-17]。为此, 在网络药理学理论的指导下, 如将系统营养干预的理念和节律运动的思想二者

结合应用,从而针对影响运动系统健康进行多靶点的联合干预,一方面针对运动系统的骨质流失和软骨损伤提供全面的营养运动干预,另一方面针对参与运动系统健康调节的肝代谢进行系统干预,进一步摸索肝脏和 AGEs 生成的关系,这可能为摸索预防和建立干预运动系统疾病更加安全有效的方式提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 试验对象及分组

依据日常健康预警筛选肝代谢异常(肝脏纤维化或脂肪肝风险)人群,并在此基础上通过专门的《骨质疏松风险自我评价量表》《骨性关节炎自我主观症状评价量表》选取160名运动系统异常风险人群,年龄30~75岁,均可自主行走3 km。同时每天服药情况记录。按照随机的原则将160名受检者分为2组。对照组(80人)及系统营养联合节律运动实验组(80人)。对照组不进行任何的干预,保持参与者日常的生活饮食等习惯。实验组保持日常的生活饮食等习惯,同时每天给予系统营养联合节律运动的联合干预。

1.2 主要仪器与设备

DDFAO 生物电全身扫描系统,法国 MEDI. L. D. 公司; Achilles Insight 超声波骨密度检测仪,美国通用电气公司; 定向瞬时弹性成像系统, Fibroscan 402 型检测仪,法国 Echosens 公司; AGEs Reader 糖基化终产物检测仪,荷兰爱瑞得公司。

1.3 方法

1.3.1 实验干预——节律运动干预 节律运动方案依据《健康节律运动学》^[18]理论设计而成:(1)有氧步跑:以跑步的姿势,走路的速度,让自己“颠”起来,30 min/(次·d)。(2)肩部节律运动:600~800次/d。

1.3.2 实验干预——系统性营养干预 课题所用的营养干预来自本科研团队依据《系统营养论》《第二版》^[19]自行研制的系统营养组分^[20]。(1)运动系统营养:软骨肽、乳矿物盐、壳寡糖、矿物质(碳酸钙、乳酸锌)、胶原蛋白肽、酪蛋白磷酸肽、葡萄籽提取物、维生素C等,每天20 g,连续3个月。(2)肝脏系统营养:白蛋白肽粉、肝肽粉、牛磺酸、 γ -氨基丁酸、复合矿物质、复合维生素等。食用方法:每天中午和晚餐后食用10~20 g。连续干预3个月。

1.3.3 指标测定 (1)骨密度T值测定:利用超声波通过水或耦合剂,通过被测组织来测量人体跟骨SOS(超声声速)、BUA(超声频率衰减)和BQI(骨质指数)等一组与骨质量相关的参数,计算和反映人体骨质量值,从而诊断被测者的骨质状况。T值 \geq

-1.0,骨质正常;-1.0<T值<-1.5,骨质少孔;T值 \leq -1.5骨质疏松;(2)肝脏及髌膝关节区域生物功能活性值:采用低压直流电刺激感应技术,评估各组织和器官的生物活性和功能状况。正常值范围为 $-20 \leq N \leq 20$,当功能活性值 >20 时,表明对应的器官组织、关节功能长期处于功能亢进、急性炎症和感染的风险增加;当功能活性值 <-20 时,表明对应的器官组织、关节功能长期处于功能下降、慢性炎症和感染的风险增加;(3)肝脏脂肪衰减度:利用受控衰减参数理论(CAP)来评估肝组织的脂肪变数值。肝脏脂肪衰减度正常范围为 <238 db/m,肝脏脂肪衰减度 ≥ 238 db/m,存在脂肪肝的风险,数值越大,脂肪肝风险越高;(4)肝脏弹性数值:利用振动控制的瞬时弹性成像技术(VCTE)来评估肝脏的硬度值。肝脏弹性数值正常范围 <7.3 kPa。肝脏弹性数值 ≥ 7.3 kPa,存在肝纤维化的风险,数值越大,肝纤维化风险越高。(5)糖基化终产物 AFR 值:利用紫外线灯管发出一定范围的激发光,使皮肤中具有荧光特性的 AGE 产生荧光,通过光纤接受,将所有观察到的自体荧光性表达为 AFR,可反映 AGEs 的含量。AFR 值 <1.8 ,AGEs 处于正常范围;在 $1.8 \leq \text{AFR 值} \leq 2.2$,表示 AGEs 稍高; $2.3 \leq \text{AFR 值} \leq 2.8$ 表示 AGEs 偏高;AFR 值 >2.8 ,表示 AGEs 极高。

1.3.4 统计方法 数据均采用 SPSS 23.0 进行分析。所有数据均以均数 \pm 标准差表示,同组前后指标采用配对 *t* 检验,两组之间采用成组 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

2 结果与分析

2.1 系统营养联合节律运动对骨密度的影响

干预后,实验组的骨密度较干预后对照组及实验组干预前显著提高($P < 0.05$),干预后对照组的骨密度较对照组干预前无显著变化(表1)。

表1 系统性营养联合节律运动对骨密度的影响

组别	<i>t</i> 值(干预前)	<i>t</i> 值(干预后)
对照组	-2.42 \pm 0.61	-2.44 \pm 0.50
实验组	-2.38 \pm 0.72	-1.86 \pm 0.80**

注:* $P < 0.05$,实验组干预后指标与对照组干预后指标比较;# $P < 0.05$,实验组干预后指标与实验组干预前指标相比较

2.2 系统营养联合节律运动对关节区域生物活性的影响

干预后,实验组的左右髌膝关节区域生物功能活性值较干预后对照组及实验组干预前显著提高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),干预后对照组的左右髌膝关节区域生物

功能活性值较对照组干预前无显著变化(表2)。

2.3 系统营养联合节律运动对肝脏生物活性、肝脏脂肪衰减度及肝脏硬度的影响

干预后,实验组的肝脏区域生物功能活性值、肝脏

脂肪衰减度及肝脏硬度较干预后对照组及实验组干预前显著提高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),干预后对照组的肝脏区域生物功能活性值、肝脏脂肪衰减度及肝脏硬度较对照组干预前无显著变化(表3)。

表2 系统营养联合节律运动对左右髌膝关节区域生物活性的影响

	对照组(干预前)	对照组(干预后)	实验组(干预前)	实验组(干预后)
左髌关节区域	-54.38 ± 21.61	-58.30 ± 22.90	-49.83 ± 25.56	-38.42 ± 18.98 ^{***}
右髌关节区域	-48.43 ± 21.54	-53.00 ± 18.32	-52.43 ± 20.31	-35.43 ± 23.11 ^{**}
左膝关节区域	-60.21 ± 26.17	-58.54 ± 25.43	-57.54 ± 25.43	-42.32 ± 23.78 ^{**}
右膝关节区域	-57.43 ± 17.87	-60.32 ± 20.54	-53.35 ± 21.32	-38.54 ± 18.38 ^{***}

注: * $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$, 实验组干预后指标与对照组干预后指标比较; # $P < 0.05$ 、### $P < 0.01$, 实验组干预后指标与实验组干预前指标相比较

表3 系统营养联合节律运动对肝脏组织生物活性、肝脏脂肪衰减度及肝脏硬度的影响

	对照组(干预前)	对照组(干预后)	实验组(干预前)	实验组(干预后)
肝左叶区域活性	-28.32 ± 11.14	-23.30 ± 12.23	-32.23 ± 10.21	-17.43 ± 13.31 ^{**}
肝右叶区域活性	-40.87 ± 16.33	-38.34 ± 15.43	-37.84 ± 15.43	-22.32 ± 9.48 ^{**}
肝脏脂肪衰减度	269.13 ± 46.43	257.41 ± 39.54	263.65 ± 43.21	232.32 ± 32.86 ^{**}
肝脏硬度	8.96 ± 1.89	8.32 ± 1.76	9.26 ± 1.34	6.67 ± 1.23 ^{**}

注: * $P < 0.05$, 实验组干预后指标与对照组干预后指标比较; # $P < 0.05$, 实验组干预后指标与实验组干预前指标相比较

2.4 系统营养联合节律运动对糖基化终产物 AFR 值的影响

干预后,实验组的糖基化终产物 AFR 值较干预后对照组及实验组干预前显著提高($P < 0.05$),干预后对照组的糖基化终产物 AFR 值较对照组干预前无显著变化(表4)。

表4 系统营养联合节律运动对糖基化终产物 AFR 值的影响

组别	AFR 值(干预前)	AFR 值(干预后)
对照组	2.32 ± 0.76	2.37 ± 0.65
实验组	2.41 ± 0.86	1.89 ± 0.64 ^{**}

注: * $P < 0.05$, 实验组干预后指标与对照组干预后指标比较; # $P < 0.05$, 实验组干预后指标与实验组干预前指标相比较

3 结论与讨论

在网络药理学理论的指导下,针对运动系统疾病风险本身的营养干预采取系统营养论的思想。首先为骨骼提供了系统全面的“建筑材料”(乳钙),再加入碳酸钙将钙磷比调整为最适合人体吸收的2:1,同时加入促进矿物质在小肠吸收的“加速剂”(酪蛋白磷酸肽)^[21],加入骨细胞代谢“促进剂”(乳酸镁、氧化锌),加入了胶原蛋白肽^[22]有助于牢牢锁住矿物质,同时加入了促进胶原合成的维生素C^[23]。同时从改善关节软骨多靶点、多角度设计系统营养。首先,提供了修复关节软骨、促进滑液生成的壳寡糖^[24],加入构造软骨组织框架及生成关节滑液等作用的软骨肽(主要含有II型胶原

蛋白、硫酸软骨素、透明质酸),其中硫酸软骨素提供衬垫缓和冲击和摩擦的作用,II型胶原蛋白起到修复软骨及增加关节弹性的作用^[25],透明质酸起到了润滑,缓冲应力的作用^[26]。两大类系统营养组分从不同的角度全方位增加骨密度并调节关节软骨重建的全过程,有效降低了运动系统的疾病风险。本实验结果显示:干预组的骨密度及髌膝关节活性在干预前后具有显著改善,对照组的骨密度及髌膝关节活性在干预前后并无显著变化。

本研究显示,干预前当肝脏处于脂肪肝或肝纤维化状态下,受检者体内的AGEs含量相对较高,当系统营养联合节律运动干预后受检者体内的AGEs含量显著降低。而对照组体内的AGEs含量在干预前后并无显著变化,甚至某种程度有缓慢升高的趋势,这可能预示着肝脏处于损伤状态下可能会导致体内AGEs值生成增加,而随着肝脏活性值的提升以及肝脏脂肪和肝纤维化程度的改善,体内AGEs值显著减少,这初步说明,肝脏在AGEs代谢过程中可能发挥了重要作用。本研究针对脂肪肝或肝纤维化时肝脏代谢特点,进行系统的营养补充:复合维生素可以在肝脏内形成各种辅酶,参与物质和能量的代谢,复合矿物质可以抗氧化、调节肝糖原的合成;γ-氨基丁酸可降低肝脏中的甘油三酯和胆固醇含量^[27],白蛋白肽可被用作肝脏营养的载体促进营养物质吸收代谢,可抑制肝脏的慢性炎症,羊肝肽中含有肝细胞再生刺激因子,促进肝损伤修复^[28]。通过肝脏代谢过程的系统的全面营养支持,有助于肝细胞再生和肝

功能的提升, 本研究干预前后肝脏生物活性显著提升, 肝脏脂肪衰减度和肝脏纤维化风险显著改善。

同时, 本研究所采用的节律运动是在神经系统的调控下完成的。有氧步跑的干预方式可显著改善人体的摄氧能力, 增进人体细胞氧化功能, 增加人体对系统营养的吸收和利用, 增进关节周围的肌力并促进各种营养素代谢的高效吸收^[29]。本实验采用肩部节律运动增强了背部脊柱胸椎(第5节)附近区域的肌肉代谢, 提高了自主神经的调控能力, 进而影响肝的功能。

本研究初步显示, 肝脏可能通过调节 AGEs 含量进而有利于调节骨代谢, 增加骨密度并改善关节的功能。本研究为运动系统疾病风险的非药物干预的持续研究提供了科学依据。

参考文献

- [1] 张华果, 宋咪, 徐月, 等. 老年骨质疏松性骨折再发的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2021,24(7):886-889.
- [2] 邱贵兴, 裴福兴, 胡侦明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南--骨质疏松性骨折诊断及治疗原则 [J]. 黑龙江科学, 2018(2):85-88,95.
- [3] 罗令, 孙晓峰, 皮丕喆, 等. 近10年来我国中老年人骨质疏松症患病率的荟萃分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018(11):1415-1420.
- [4] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版) [J]. 中华骨科杂志, 2021,41(18):1291-1314.
- [5] 刘涛, 宋敏, 巩彦龙, 等. 肝脏疾病与骨质疏松症的相关性 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016,22(9):1211-1215.
- [6] 肖柳斌, 刘国雄, 邹丽宜, 等. 丹参防治小鼠肝纤维化性骨质疏松的作用研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2006,12(2):143-146.
- [7] 邹丽宜, 吴铁, 崔燎, 等. 甘草酸对小鼠肝纤维化性骨丢失的防治作用及机制探讨 [J]. 中国临床康复, 2005,9(7):217-219.
- [8] Yang Hae Jin, Shim Sang Goon, Ma Bong Oh, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with bone mineral density and serum osteocalcin levels in Korean men [J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2016,28(3):338-344.
- [9] Yusuke Kawazoe, Mutsumi Miyauchi, Atsuhiko Nagasaki, et al. Osteodystrophy in cholestatic liver diseases is attenuated by anti- γ -glutamyl transpeptidase antibody [J]. PLoS one, 2015,10(9):e0139620.
- [10] 覃玉君. 脂肪肝与骨质疏松症的相关性 [J]. 医学理论与实践, 2020,33(2):207-208.
- [11] 杨鸿兵, 周淑芹, 曹宝卿, 等. 体检人群脂肪性肝病前臂桡骨远端双能X线骨密度分析研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015(7):840-845.
- [12] Cho B, Min H, Lee S. H, et al. Association between bone mineral density and nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults [J]. Journal of Endocrinological Investigation: Official Journal of the Italian Society of Endocrinology, 2016,39(11):1329-1336.
- [13] 龚频, 裴舒亚, 韩业雯, 等. 食源性晚期糖基化终末产物对人体的健康危害研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022,23(1):1-9.
- [14] 戴荣峰, 金晖, 孙子林. 晚期糖基化终末产物与骨质疏松 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2007,13(4):284-286.
- [15] 雷光华, 王坤正. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)解读 [J]. 中华骨科杂志, 2018,38(12):716-717.
- [16] 庄延双, 蔡宝昌, 张自力. 网络药理学在中药研究中的应用进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021,37(1):156-160.
- [17] 袁甜, 崔琳琳, 王莹, 等. 中药网络药理学最新进展 [J]. 中医药学报, 2021,49(1):101-106.
- [18] 蒋峰, 黄勇, 李卫江. 健康节律运动学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017.
- [19] 蒋峰, 陈朝青. 系统营养论(第二版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016.
- [20] 蒋峰, 贺长生, 乔荣群, 等. 一种具有预防骨质疏松作用的保健食品; 中国, 200710099424.8 [P]. 2007-10-09.
- [21] 王里媛, 周红艳, 梅予锋. 酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙再矿化作用的研究进展 [J]. 口腔生物医学, 2019,10(1):51-53.
- [22] 何琳琳. 胶原蛋白肽防治骨质疏松症研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020,26(7):1078-1082.
- [23] 白玉, 宋志伟, 赵冬妮, 等. 维生素对骨关节炎影响的研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2019,39(12):1092-1094.
- [24] 孙晨松, 王硕, 王一迪, 等. 壳寡糖功能特性研究进展 [J]. 食品工业科技, 2021,42(16):438-446.
- [25] 雷蕾. II型胶原蛋白对修复人体关节运动损伤的作用 [J]. 食品安全质量检测学报, 2019(15):5034-5038.
- [26] 荀杨芹, 张元元, 王建成, 等. 透明质酸治疗膝骨关节炎的临床实践指南质量评价 [J]. 中国医药导刊, 2018(10):584-589.
- [27] 谢振兴, 李秀, 耿旭, 等. 伽马氨基丁酸抑制高脂诱导肥胖小鼠肝脏氧化应激及肝脂肪变性 [J]. 食品与生物技术学报, 2015(6):613-620.
- [28] 高飞, 李珂, 王欢, 等. 夜间补充短肽型营养粉对肝衰竭病人能量代谢的影响 [J]. 护理研究, 2021,35(17):3191-3194.
- [29] 宋校能, 胡玲慧, 黄德胜, 等. 运动防治膝骨关节炎的关键因素及注意事项 [J]. 中国组织工程研究, 2020,24(2):289-295.

(下转至第77页)