



不同运动模式干预2型糖尿病 并发代谢相关脂肪性肝病*

易伯宗 闫 磊 郭玉筱 郝蓓蓓 陈飞龙**

(成都体育学院运动医学与健康学院/运动医学与健康研究所, 运动医学四川省重点实验室, 成都 610041)

摘要 2型糖尿病(T2DM)与代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)互为因果,共同的病理核心为胰岛素抵抗(IR),并涉及线粒体功能障碍与慢性炎症的交互联动,形成“IR-线粒体-炎症”级联进程。运动干预作为安全有效的非药物处方,可从多层面改善病理进程。本文遵循“发病机制-疗效比较-分子机制-临床转化”逻辑主线,系统比较4种运动模式的疗效与分子机制:有氧运动促进脂肪分解和降低肝内甘油三酯(TG);抗阻运动增加肌肉质量与基础代谢,在保肌减脂和改善胰岛素敏感性方面具有独特优势;高强度间歇运动(HIIT)通过极高强度与间歇交替提升心肺健康及胰岛素敏感性;联合运动协同改善代谢且依从性最优。分子机制上,运动通过3条共性通路发挥改善作用:AMPK通路介导脂质氧化与线粒体生物合成;IRS/PI3K/Akt通路介导胰岛素信号增敏;Nrf2/ARE通路抗氧化与TGF- β 1/Smads通路抗纤维化。临床转化需多学科协作,遵循FITT-VP原则,推荐有氧联合抗阻训练,即有氧训练频率3~5次/周,抗阻训练频率2~3次/周;有氧强度为心率储备的40%~60%,抗阻强度为60%~80%,一次最大重复量。有氧运动不少于150 min/周,每4~6周进阶一次,结合可穿戴设备动态管理。本综述立足于T2DM并发MAFLD的“IR-线粒体-炎症”级联病理机制,通过比较4种运动模式的疗效与分子通路差异,提出了基于FITT-VP原则的联合运动方案,为代谢性疾病精准运动处方的制定提供了理论与实践的参考依据。

关键词 2型糖尿病, 代谢相关脂肪性肝病, 不同运动模式, 分子机制, 运动处方

中图分类号 Q4, R3

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0198

CSTR: 32369.14.pibb.20260198

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)或胰岛素分泌不足导致机体血糖调节能力降低的代谢性疾病,预计到2045年,中国的糖尿病患者将达到1.74亿,发病率占总人口的12.5%^[1]。糖尿病的并发症是患者死亡的主要原因。以往对T2DM并发症的研究主要集中在高血压、肥胖、心力衰竭等,但对T2DM引起的肝损伤关注较少,主要原因是肝脏代偿能力较强,早期肝脏病变症状不明显等。2020年Eslam等^[2]提出代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)这个概念,用于替代非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD),以强调代谢功能障碍的核心致病作用,本文在引用NAFLD相关文献时,均在此新的定义框架下进行讨论^[2]。作为T2DM最常见的并发症之一,MAFLD发病率逐年升高,已成为全球慢性肝病的主要病因。这一现象与二者之

间存在双向关系密不可分:MAFLD会增加T2DM的发病风险,而T2DM本身也能独立推高MAFLD的患病率^[3]。正是在这样互相促进的情况下,全球超过55%的T2DM患者并发MAFLD,这类患者的全因死亡率高于单一疾病患者^[4]。IR是T2DM并发MAFLD患者共同的病理基础,会逐渐加剧肝脏的病理变化,从最初的脂肪变性、肝炎和肝纤维化,逐渐演变成肝硬化和肝癌^[5]。

现有研究显示,运动(有氧、抗阻、高强度间歇、有氧联合抗阻运动等)可通过减少肝脏脂肪、改善胰岛素敏感性以及延缓肝纤维化进程的方式,

* 四川省自然科学基金(2024NSFSC1228),中国博士后科学基金(2023M740381, GZB20240083)和运动医学四川省重点实验室(ZYMS202602)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 028-85095776, E-mail: chenfeilong@cdu.edu.cn

收稿日期: 2026-04-15, 接受日期: 2026-07-30

改善或者减缓 T2DM 并发 MAFLD 病理进程^[6]。但是,不同的运动方式所改善的侧重点具有一定的差异性。持续性有氧运动主要通过提升心肺适能和促进全身及内脏脂肪分解的方式,改善整体能量代谢和激活脂肪氧化通路^[6];相比之下,抗阻运动是通过增加骨骼肌质量与力量,以及激活肌因子分泌和胰岛素敏感性相关通路的方式,在不减重的情况下改善肝脏脂质代谢;而高强度间歇运动 (high-intensity interval training, HIIT) 与组合训练分别通过强烈的运动后过量氧耗、线粒体应激适应,以及有氧与抗阻环节的互补协同,改善肝脏脂质代谢^[7]。

本文基于“发病机制-疗效比较-分子机制-临床转化”的逻辑框架,并纳入临床研究及部分动物实验证据,系统回顾不同运动模式在改善 T2DM 并发 MAFLD 患者糖脂代谢、肝脏脂肪等方面的研究情况,剖析其不同运动模式激活不同信号通路的共同与特异性分子机制,比较不同运动模式干预的效果以及运动干预的临床转化等,以期为该人群的运动干预提供理论依据。

1 T2DM与MAFLD的共有发病机制

T2DM 与 MAFLD 都属于代谢性疾病,且具有高度的共病机制,二者之间存在双向因果关系:T2DM 人群中 MAFLD 患病率显著高于非 T2DM 人群 (约 55%~75%);而 MAFLD 患者发生 T2DM 的风险也随着肝脏病理的严重程度的增加会出现显著上升^[3]。这种高度的共病现象显示二者之间具有共同的病理机制。本部分将从 IR、线粒体功能障碍、慢性炎症 3 个方面,系统阐述 T2DM 与 MAFLD 的共病机制。IR 是共病发生的始动环节和病理核心,通过脂毒性在肝脏和脂肪组织之间建立恶性循环;线粒体功能障碍是共病加重的关键枢纽,通过氧化应激和脂质过氧化推动肝细胞损伤和纤维化的起始;慢性炎症是共病进展的核心驱动力,通过 T2DM 相关内脏脂肪炎症与 MAFLD 自身肝脏炎症的“内外夹击”,推动疾病从良性到恶性进展。三者并非孤立并存,而是形成“IR 启动→线粒体功能障碍放大→慢性炎症驱动”的级联病理进程,共同构成 T2DM 并发 MAFLD 患者疾病发生与恶化的病理生理基础。深入阐明上述三重机制的交互动态关系,可为 T2DM 与 MAFLD 共病的运动干预提供多靶点策略的理论依据。

1.1 胰岛素抵抗: T2DM与MAFLD共病病理核心

IR 既是 T2DM 与 MAFLD 患者共同的病理基础,又通过触发一个涉及肝脏、脂肪组织及骨骼肌的恶性循环,成为两种疾病发生和发展的核心环节。在 T2DM 背景下,胰岛素信号转导受阻 (如 PI3K/Akt 通路受损) 导致肝脏肝糖输出增加,骨骼肌对葡萄糖的摄取能力减弱,二者协同推高血糖;同时,脂肪组织脂解增强,释放大游离脂肪酸入血。进入肝脏的游离脂肪酸,在高胰岛素血症和高血糖的协同作用下,进一步增强内源性脂质合成,促使肝细胞内甘油三酯 (triglyceride, TG) 过度蓄积,最终形成脂肪肝^[8-9]。在 MAFLD 背景下,肝内脂质过度蓄积会进一步加剧肝脏 IR,形成“脂毒性-IR”的恶性循环。一方面,高胰岛素血症可直接促进肝脏脂质合成;另一方面,脂质过氧化产物会进一步干扰胰岛素信号转导^[10]。肝脏脂肪积累与胰岛素抑制肝糖生成能力受损及肝脏胰岛素清除率降低密切相关,这种代谢紊乱推动肝脏从单纯脂肪变性向代谢相关脂肪性肝炎进展,表现为肝细胞损伤与炎症细胞浸润^[11]。更为关键的是,IR 更充当二者相互促进的桥梁:MAFLD 患者肝脏中 IR 会导致肝糖输出增加,推高血糖,加重 T2DM;T2DM 患者脂肪组织 IR 释放的游离脂肪酸持续“灌溉”肝脏,加重肝脂肪变,加快 MAFLD 进展^[12-13]。二者形成互为因果的恶性循环,推动 T2DM 并发 MAFLD 的患者由单纯脂肪变性向肝脏炎症、纤维化方向进展。

1.2 线粒体功能障碍: T2DM与MAFLD共病加重的关键枢纽

线粒体功能障碍作为 T2DM 与 MAFLD 共有的另外一个重要病理特征,在两种疾病的交互中占据关键地位。在两种疾病状态下,线粒体受损会导致肝细胞内脂质异常堆积,生成过量的活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 诱发氧化应激,进而加剧两种疾病的进程,因此,这一机制在脂质代谢紊乱和肝细胞损伤中发挥重要作用^[14-15]。在 T2DM 背景下,肝脏的线粒体功能发生障碍,表现为复合物 I 的活性被抑制,其结果导致 ROS 的生成增加,以及脂肪酸的 β 氧化能力受损。 β 氧化受阻后,大量游离脂肪酸无法被完全氧化,转而以 TG 形式在肝细胞内堆积。与此同时,增多的 ROS 导致氧化应激,加剧细胞损伤,会导致肝脏脂肪变性^[16-17]。在 MAFLD 背景下,肝细胞中线粒体功能障碍会引起氧化应激,导致产生过量的 ROS^[18]。

这个结果可直接攻击肝细胞膜的不饱和脂肪酸, 引发脂质过氧化反应, 生成脂质过氧化标志物4-羟基二十碳烯酸(4-hydroxynonenal, 4-HNE)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)等物质^[19]。这些产物一方面直接损伤肝细胞DNA和蛋白质, 诱导肝细胞凋亡, 另一方面激活肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs), 促使其向肌成纤维细胞转化, 启动肝纤维化级联反应^[20]。因此, T2DM与MAFLD在线粒体层面形成恶性循环: T2DM的高糖环境加剧线粒体ROS产生, ROS损伤线粒体DNA和呼吸链功能, 进一步削弱脂肪酸氧化能力, 使更多脂质堆积, MAFLD患者的脂质堆积又通过脂毒性加重线粒体损伤, 两者互为因果。综上, 线粒体功能障碍通过“氧化应激-脂质蓄积-细胞损伤-纤维化”这一机制途径, 在T2DM与MAFLD之间形成病理交互, 推动T2DM并发MAFLD患者病情由单纯脂肪沉积向炎症、纤维化逐渐加重。

1.3 慢性炎症: T2DM与MAFLD共病进展的核心驱动力

慢性炎症是T2DM与MAFLD共有的核心病理生理基础, 在两种疾病的相互促进中, 发挥着关键的驱动作用。其作用可归纳为两个方面。一方面, T2DM驱动的内脏脂肪炎症是肝脏“外攻”性炎症来源。在T2DM背景下, 内脏脂肪组织(尤其是腹腔内脂肪)在IR状态下, 内脏脂肪细胞增大、肝细胞脂质沉积和M1/M2巨噬细胞比值升高, 同时高糖会诱导大量释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等促炎脂肪因子^[21-22]。这些促炎因子通过门静脉系统直接进入肝脏, 激活肝细胞内炎症信号通路, 诱导肝脏异位脂肪堆积、IR和炎症。另一方面, MAFLD自身进展中的肝脏炎症是肝脏“内应”性炎症损伤。MAFLD由一系列肝脏的病理变化构成, 最初特征是脂肪变性, 然后会随着并发症的加重, 逐渐由肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和肝纤维化, 演变为肝硬化和肝细胞癌, 进而导致患者死亡率增加^[23-24]。在这一病理过程中, 肝脏炎症是从单纯脂肪性变性向脂肪性肝炎和纤维化转变的关键病理阶段。综上, 慢性炎症作为T2DM与MAFLD共有病理基础, 通过T2DM相关内脏脂肪炎症(“外攻”)与MAFLD自身肝脏炎症(“内应”)在肝脏形成协同叠加效应, 对肝脏形成“内外夹击”之势, 持续营造促炎微环境, 使T2DM并

发MAFLD患者的肝脏持续处于促炎微环境中, 从而加速疾病从良性到更严重的恶性阶段进展。慢性炎症正是推动这一恶性进程的关键驱动因素。

2 不同运动模式改善T2DM并发MAFLD的疗效比较

2.1 持续性有氧运动的疗效特征

持续性有氧运动(快走、慢跑、游泳等)能够改善T2DM并发MAFLD患者的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)和肝脏脂肪含量(图1)。多项针对T2DM并发MAFLD患者的研究表明, 为期8周中等强度持续性有氧运动(3次/周, 40~60 min/次, 运动强度控制在最大心率的60%~75%)可以改善该类患者肝脏内TG和内脏脂肪含量^[25]; 类似的, 在一项为期4个月的有氧训练中, 31名受试者训练3次/周, 持续60 min/次, 运动强度为最大心率的60%~65%, 研究发现, 该类患者IR、肝脂肪含量、内脏脂肪组织、皮下脂肪组织和HbA1c均减少^[26]; 另一项纳入238名受试者临床数据的荟萃分析进一步确认, 持续性中等强度的有氧运动能明显改善该类患者的ALT、HbA1c和FPG^[27]; 类似地, 一项通过高脂高糖诱导的T2DM并发MAFLD小鼠的研究也表明, 与对照组(高脂高糖组)小鼠相比, 12周持续性有氧运动(5 d/周、30 min/d的跑步机训练)干预后, 小鼠的血浆葡萄糖、胰岛素、瘦素、胆固醇、胰淀粉样蛋白以及总脂肪含量均得到改善^[28]。值得注意的是, 虽然持续性有氧运动在改善T2DM并发MAFLD患者病理进程方面具有明显的疗效, 但是该类患者经常伴随有其他基础性疾病, 因此需要进行个性化处理。对此类患者, 低冲击性有氧运动(如骑行、椭圆机、游泳等)是安全、有效的入门选择。而高冲击性运动易引发关节损伤, 因此选择对关节压力较小的运动模式尤为重要。对老年或行动不便患者而言, 从低强度、短时间开始逐步增加运动量, 有助于提升安全性与依从性。综上, 持续性有氧运动改善T2DM并发MAFLD的机制适用于稳定期患者, 典型方案为快走、慢跑、游泳等中等强度运动。优势是降低HbA1c、血糖及肝脂肪; 局限是需对合并关节炎或心血管疾病者个体化调整, 推荐低冲击运动(骑行、椭圆机、游泳), 老年患者从低强度起始。

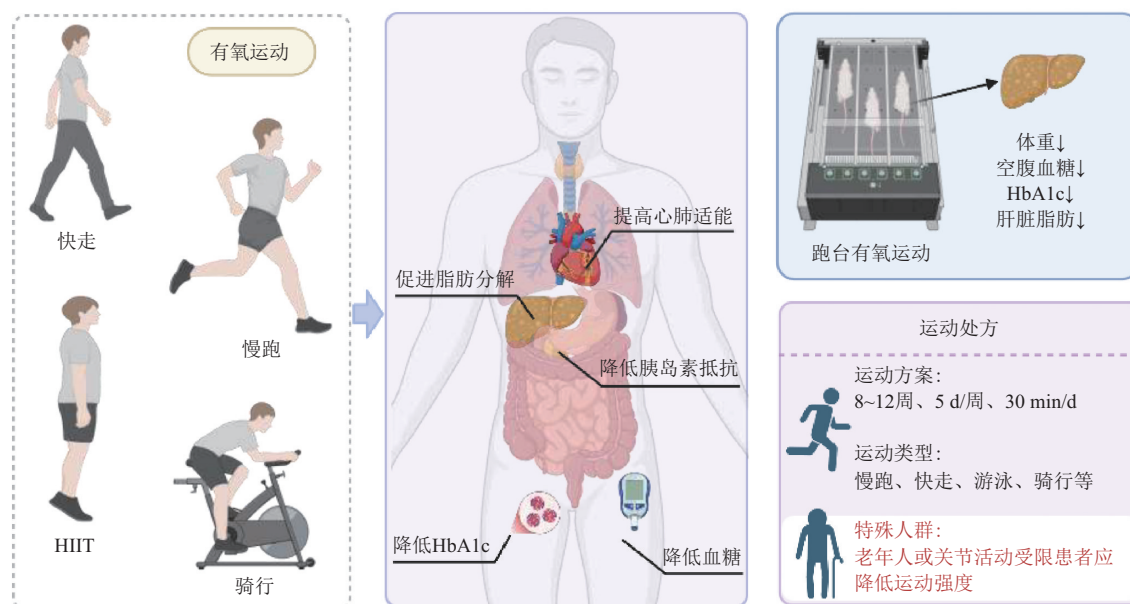


Fig. 1 Schematic diagram of the mechanism by which aerobic exercise improves metabolism and hepatic fat in patients with T2DM complicated by MAFLD

图1 有氧运动改善T2DM并发MAFLD患者代谢与肝脏脂肪的作用机制示意图

持续性有氧运动（快走、慢跑、游泳）通过降低HbA1c、空腹血糖（FPG）及肝脏脂肪含量，改善T2DM并发MAFLD的病理进程。临床及动物研究均证实其降糖、减脂效应。临床应用需个体化调整，合并关节炎或心血管疾病者推荐低冲击性运动（骑行、椭圆机、游泳）。HIIT：高强度间歇运动（high-intensity interval training）；HbA1c：糖化血红蛋白（glycated hemoglobin）。

2.2 抗阻运动的独特优势

抗阻运动通过增加骨骼肌质量与力量来提升基础代谢率，并改善IR，进而改善T2DM并发MAFLD患者的病理进程^[29]。值得注意的是，抗阻运动在改善血糖控制和减少肝脏脂肪方面对T2DM并发MAFLD患者是有效的。抗阻运动已被证明可以改善身体成分，特别是增加肌肉质量并改善肝脏脂肪。一项针对32名T2DM并发MAFLD患者的抗阻运动结果表明，运动后胰岛素敏感性有所提高，肝脏脂肪含量和HbA1c明显降低^[26]。另一项纳入31名受试者的研究表明，以负荷强度为70%~80%一次最大重复量训练，3次/周，3组/次，10次/组，组间休息1 min，为期4个月的抗阻训练能够有效改善该类患者IR、肝脂肪含量、内脏脂肪组织、皮下脂肪组织和HbA1c^[26]。此外，老年T2DM并发MAFLD患者连续12个月进行抗阻运动后，在体脂分布指标中的身体质量指数（body mass index, BMI）与腰围（waist circumference, WC）均降低，同时血脂代谢指标（如总胆固醇、TG等）及

肝脏健康指标（ γ -谷氨酰转氨酶（gamma-glutamyl transferase, GGT））亦显著降低^[30]。同时，针对该类患者临床数据的荟萃分析表明，通过抗阻运动干预之后，可显著降低患者的低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）^[27]。综上所述，抗阻运动不仅可通过增肌减脂、改善IR从病理层面延缓T2DM并发MAFLD的进展，还能在血糖调控、肝脏脂肪沉积减少及体脂分布优化等方面产生效益。短期（4个月）干预即可有效降低肝脏脂肪含量及内脏、皮下脂肪堆积，而长期（12个月）坚持则进一步巩固对体脂、血脂及肝酶指标的改善效果。

2.3 高强度间歇运动的改善效果

HIIT作为一种以短时间（通常以2~6 min）、极高强度运动（强度为最大心率的85%~95%）与间歇期（间隔休息2~3 min）交替进行的运动模式，在T2DM并发MAFLD患者干预中展现出显著的改善效果。IR是T2DM与MAFLD患者共同的病理基础，当两者共病之后，与传统的耐力训练相比，

HIIT能更好地提升患者的心肺健康并改善胰岛素敏感性^[31]。针对T2DM并发MAFLD患者研究表明,持续8周HIIT(Ergometer无阻力自行车锻炼,3次/周,3组/次,4 min/组),强度为最大摄氧量(maximal oxygen consumption, VO_{2max})的80%~85%,可以改善该类患者IR和内脏脂肪含量^[25];另一项研究表明,为期8周的HIIT(采用Ergometer无阻力自行车锻炼,3次/周,3组/次,4 min/组,强度为80%~85% VO_{2max})可显著改善肝脏TG、峰值摄氧量(peak oxygen consumption, VO_{2peak})、内脏脂肪、HbA1c、FPG及健康相关生活质量等指标^[32];同时,针对该类患者临床数据的荟萃分析表明,通过HIIT干预之后,患者的BMI、ALT、总胆固醇(total cholesterol, TC)、LDL-C、HbA1c、TG含量及稳态模型评估IR指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)显著降低^[27]。动物实验进一步揭示了其分子调控网络:8周的HIIT(高强度训练4 min/组,休息2 min/组,连续10组/d)可上调T2DM并发MAFLD小鼠肝脏中过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) α 、肉碱棕榈酰转移酶1 α (carnitine palmitoyltransferase 1 α , CPT1 α)和酰基辅酶A氧化酶1(acyl-coa oxidase 1, ACOX1)等脂肪酸氧化基因的表达,增强过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α , PGC-1 α)和线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)等线粒体生物合成相关基因的表达,也上调了线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, MFN2)和动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1)等线粒体动力学相关基因的mRNA表达水平,同时降低PPAR γ 等脂肪生成相关基因表达;此外,HIIT还能降低TNF- α 、IL-6和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等肝炎性因子的mRNA水平,最终改善T2DM小鼠肝脏中的炎症和脂质代谢障碍,减缓T2DM并发MAFLD小鼠病理进程^[33]。综上,HIIT通过调节脂代谢、减轻炎症、恢复线粒体功能,有效改善T2DM并发MAFLD的肝脏代谢紊乱与IR。

2.4 联合运动的协同效应

联合运动是在同一训练周期或同一次训练课内,将两种不同运动模式相结合的运动训练策略。无论是在健康人群还是T2DM并发MAFLD患者中,联合运动训练可以更好地改善糖脂代谢、肝脏脂肪沉积、胰岛功能、肌肉及肝功能等。

一项纳入80例T2DM并发MAFLD患者的研究,将参与者随机分为常规干预对照组与有氧联合抗阻运动观察组(各40例),分别进行有氧运动(如快走/慢跑骑自行车,3~5次/周、30~60 min/次,心率达60%~70%最大心率),联合抗阻运动(如哑铃/弹力绳,2~3次/周,8~12次/组 $\times$ 3组),为期12周的干预。与对照组相比,观察组在FPG、HbA1c、BMI、TG、LDL-C、瘦素、肝脏脂肪含量、内脏脂肪面积、ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)及空腹C肽(fasting c-peptide, FC-P)水平方面均显著降低,而高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、脂联素及胰岛 β 细胞功能指数(homeostatic model assessment of β , HOMA- β)显著升高^[34]。另一项关于间歇运动联合抗阻运动的研究表明,与对照组(无监督的拉伸干预)相比,联合运动(连续10周,2次/周,4 min/次的HIIT,强度为预测最高心率的85%~95%,并联合2组/次、8~12次/组、负荷为80%一次最大重复量的阻力训练)能有效改善T2DM并发MAFLD患者的肌肉力量和肝脏脂肪变性^[35]。此外,一项针对伴有肝脏脂肪沉积的中老年T2DM患者的随机对照试验显示,经12周个性化运动处方(中等强度有氧运动,至少150 min/周,间歇不超过2 d)和中等至较大强度抗阻训练,2~3次/周,3组/次,8~10次/组,覆盖全身主要肌群)干预后,患者肝脏脂肪含量、BMI及HbA1c均显著下降,HDL-C显著升高。上述结果表明,12周个性化联合运动干预可有效改善中老年T2DM患者的肝脏脂肪沉积及糖脂代谢,由于肝脏脂肪变性是MAFLD的核心病理特征,该运动方案通过减轻肝脏异位脂质堆积、改善IR,可能对延缓T2DM合并MAFLD的疾病进程具有潜在价值^[36]。

联合运动因其灵活性和多样性,有助于提高患者长期依从性。单一模式易致枯燥,而联合运动可交替或结合不同运动形式,增加趣味性并允许个性

化调整,从而更易被长期坚持。良好的依从性对MAFLD的长期管理至关重要,因为久坐本身就是MAFLD的重要危险因素^[37]。能被长期坚持的联合运动更有可能实现持续的体重控制、代谢改善与肝脏脂肪减少,从而降低进展为脂肪性肝炎和肝纤维化的风险^[38]。

2.5 不同运动模式的改善效果比较

T2DM 并发 MAFLD 患者常表现为 TG 升高、HDL-C 降低,且 LDL-C 颗粒易转变为小而密的致动脉粥样硬化表型^[39]。持续性有氧运动、抗阻运动、HIIT 及联合运动在减少 T2DM 并发 MAFLD 患者的肝脏脂肪含量方面均显示出积极效果,但起效机制存在显著的差异(图2)。具体而言,持续性有氧运动(如快走、慢跑、游泳)是主要通过动员全身大肌群的方式持续性消耗能量,减少全身及内脏脂肪含量,在血糖调控上主要影响 FPG 和

HbA1c,在肝脏代谢上可显著降低 TG 水平,从而有效减轻肝脏脂肪沉积;相对而言,抗阻运动则侧重于增加瘦体重(肌肉量)和提升基础代谢率;而 HIIT 通过短时高强度的运动刺激后,产生明显“过量氧耗”效应的方式,持续提升能量消耗,以此达到改善线粒体功能及脂肪氧化能力的目的,且短期对降低 TG 效果突出;联合运动能同时协调减脂、增肌及肝功,它能够通过多靶点干预,在降低肝脏脂肪、改善糖化血红蛋白、HOMA-IR 和身体成分方面,比单一运动模式显示出更全面的优势^[40],同时通过改善 IR,同时调控血糖和血脂,其协同作用机制为实现最优的综合代谢控制提供了可能^[41]。为了直观比较不同运动模式改善 T2DM 并发 MAFLD 的疗效,本文按照研究对象/模型、运动模式、运动方案、主要结果和文献来源等项目,对本章内容进行了总结(表1)。



Fig. 2 Differential mechanisms of various exercise modalities in improving hepatic fat and metabolic parameters in patients with T2DM combined with MAFL

图2 不同运动模式改善T2DM并发MAFLD患者肝脏脂肪与代谢指标的机制差异

持续性有氧运动主要降低血糖及TG、升高HDL-C;抗阻运动侧重增肌、提升胰岛素敏感性及改善LDL颗粒质量;高强度间歇运动(HIIT)依赖过量氧耗改善线粒体功能,短期降TG突出;联合运动多靶点协同,综合改善肝脏脂肪、糖脂代谢及身体成分效果最优。HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol),LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol),TG:甘油三酯(triglyceride),HbA1c:糖化血红蛋白(glycated hemoglobin)。

Table 1 Comparison of therapeutic efficacy of different exercise modalities in improving T2DM complicated with MAFLD

表1 不同运动模式改善T2DM并发MAFLD的疗效比较统计表

研究对象/模型	运动类型及方案	主要结果	文献
T2DM并发 MAFLD患者	持续性有氧运动 (8周, 3次/周, 40~60min/次, 强度为最大心率60%~75%)	降低肝脏内甘油三酯和内脏脂肪含量	[25]
T2DM并发 MAFLD患者	持续性有氧训练 (4个月, 3次/周, 60 min/次, 运动强度为心率的60%~65%)	胰岛素抵抗、肝脂肪含量、内脏脂肪组织、皮下脂肪组 织和糖化血红蛋白均减少	[26]
T2DM并发 MAFLD小鼠	持续性有氧运动 (12周跑步机训练, 5次/周, 30 min/次,)	血浆葡萄糖、胰岛素、瘦素、胆固醇、胰淀粉样蛋白以 及总脂肪含量均得到改善	[28]
T2DM并发 MAFLD患者	抗阻运动 (4个月, 3次/周, 3组/次, 10次/组, 休息1 min/组, 每组70%~80%的1次最大重复重量)	有效改善该类患者胰岛素抵抗、肝脂肪含量、内脏脂肪 组织、皮下脂肪组织 和糖化血红蛋白	[26]
老年T2DM并发 MAFLD患者	抗阻运动 (12周, 3次/周; 9种锻炼, 每种锻炼3组, 8~10次/组)	体脂分布 (BMI、WC)、血脂代谢 (TG) 和肝脏健康 (GGT) 等方面亦得到明显改善	[30]
T2DM并发 MAFLD患者	高强度间歇运动 (Ergometer无阻力自行车, 8周, 3次/周, 3组/次, 4 min/组, 强度为VO ₂ max的80%~85%)	改善IR和内脏脂肪含量	[25]
T2DM并发 MAFLD患者	高强度间歇运动 (Ergometer无阻力自行车, 8周, 3次/周, 3组/次, 4 min/组, 强度为VO ₂ max的80%~85%)	TG、VO ₂ peak、内脏脂质、HbA1c、血浆葡萄糖和健康 相关生活质量的都有显著改善	[32]
T2DM并发 MAFLD小鼠	高强度间歇运动 (8周, 5次/周, 4 min/组, 休息2 min/组, 10组/d)	上调 <i>PPARα</i> 、 <i>CPT1α</i> 、 <i>ACOX1</i> 、 <i>PGC-1α</i> 、 <i>TFAM</i> 、 <i>MFN2</i> 和 <i>DRP1</i> mRNA水平; 降低 <i>PPARγ</i> 、 <i>TNF-α</i> 、 <i>IL-6</i> 和 <i>MCP-1</i> mRNA水平, 改善肝脏炎症和脂质代谢障碍	[33]
T2DM并发 MAFLD患者	联合运动 (12周; 有氧运动: 3~5次/周, 30~60 min/次, 每次 心率达60%~70%最大心率; 抗阻运动: 2~3次/周, 8~12次/组×3组)	FPG、HbA1c、BMI、TG、LDL-C、瘦素、肝脏脂肪含 量、内脏脂肪面积、ALT、AST及空腹C肽 (FC-P) 水 平方面均显著降低	[34]
T2DM并发 MAFLD患者	联合运动 (10周, 2次/周; 高强度间歇运动: 4 min/次, 强度 为预测最大心率的85%~95%; 阻力运动: 2组/次, 8~12次/组, 每次负荷为80% 1次最大重复量)	改善患者肌肉力量和肝脏脂肪变性	[35]

ALT: 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase); AST: 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase); BMI: 体质量指数 (body mass index); FPG: 空腹血糖 (fasting plasma glucose); GGT: γ -谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyl transferase); HbA1c: 糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin); HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol); HOMA- β : 胰岛 β 细胞功能指数 (homeostatic model assessment of β); HOMA-IR: 稳态模型评估胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR); LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol); MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease); T2DM: 2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus); TC: 总胆固醇 (total cholesterol); TG: 甘油三酯 (triglyceride)。

3 不同运动模式干预T2DM并发MAFLD的分子机制

3.1 运动干预T2DM并发MAFLD中的核心调控机制

AMP 活化的蛋白质激酶 (amp-activated

protein kinase, AMPK) 作为细胞能量代谢的核心感受器与调节器, 在运动干预 T2DM 并发 MAFLD 的分子机制中扮演枢纽角色 (图3)。运动通过增加骨骼肌ATP消耗、升高AMP/ATP比值, 有效激活AMPK, 且不同运动模式均可诱导这一效应; AMPK的活性还受泛素化、乙酰化等翻译后修饰

的精细调控^[42-43]。激活后的 AMPK 通过磷酸化下游靶蛋白重塑代谢格局：一方面抑制乙酰辅酶A羧化酶 (acetyl-coa carboxylase, ACC)，解除对肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1) 的抑制，促进脂肪酸进入线粒体进行 β 氧化，减少肝脏脂质堆积^[44]；另一方面上调 PGC-1 α ，增强线粒体生物合成与氧化磷酸化能力^[45]。值得注意的是，AMPK 的激活不仅由运动诱导的能量应激直接触发，还可通过运动诱发的肌因子分泌间接激活，形成“能量应激-AMPK-代谢重塑”与“肌因子-AMPK-系统调控”两条协同通路。运动还可通过诱导骨骼肌分泌鸢尾素 (irisin) 等肌因子，增加产热和能量消耗。T2DM 和 MAFLD 并发时，鸢尾素含量减少；而鸢尾素可通过 AMPK 信号通路发挥肝脏和血管保护作用，促进代谢稳态和炎症

抑制作用，对 T2DM 和 MAFLD 等代谢性疾病具有良好的效应，进一步协调能量平衡^[46-47]。一项 T2DM 并发 MAFLD 小鼠的研究表明，有氧运动干预显著提升了 AMPK 磷酸化水平和核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)-血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路的表达，改善肝脂肪变，通过提升抗氧化防御系统的能力，抑制氧化性和内质网应激诱导的肝细胞凋亡^[48]。在大鼠模型中，有氧运动能通过鸢尾素/AMPK 信号通路改善模型鼠的高血糖、高血脂和 IR，减轻了与 T2DM 相关的骨骼肌形态紊乱和炎症^[49]。综上，运动通过能量应激与肌因子分泌双重途径激活 AMPK，协同促进脂质氧化、线粒体功能增强及抗氧化防御，多靶点改善 T2DM 并发 MAFLD。

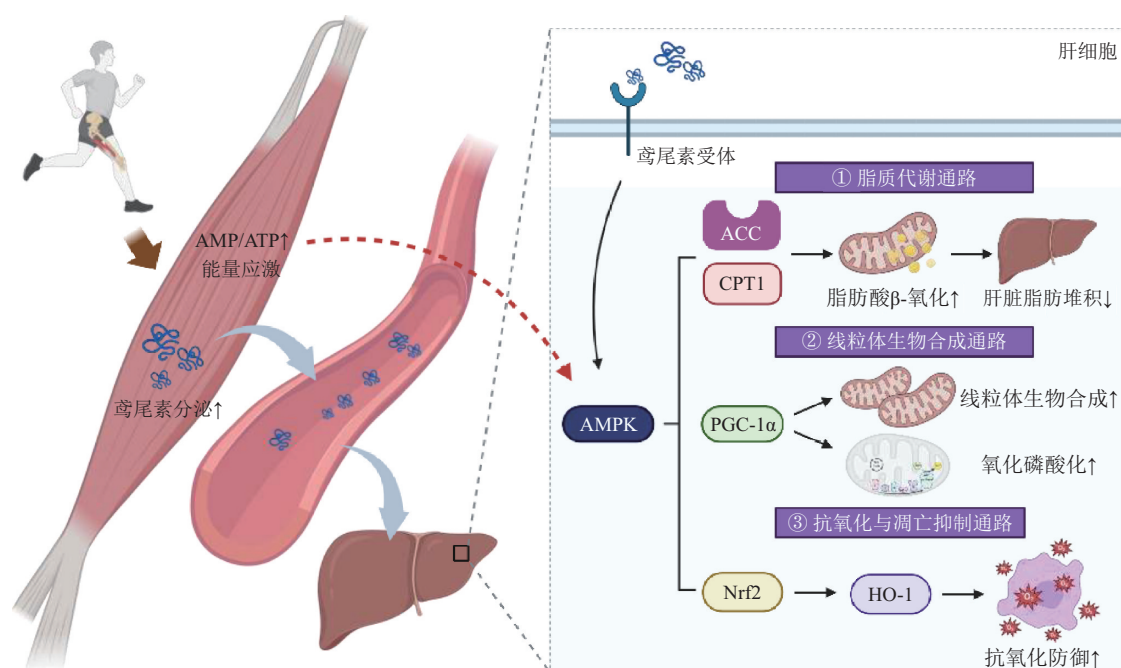


Fig. 3 Molecular mechanisms by which exercise ameliorates T2DM complicated by MAFLD through the AMPK signaling pathway

图3 运动通过AMPK信号通路改善T2DM并发MAFLD的分子机制

运动通过能量应激 (AMP/ATP $\uparrow$) 和肌因子分泌 (鸢尾素 $\uparrow$) 双重途径激活 AMPK。活化后的 AMPK 经 3 条效应通路发挥作用：①抑制 ACC/激活 CPT1，促进脂肪酸 β 氧化，减少肝脏脂质堆积；②上调 PGC-1 α ，促进线粒体生物合成与氧化磷酸化；③激活 Nrf2-HO-1 通路，增强抗氧化防御、抑制内质网应激诱导的肝细胞凋亡。ACC：乙酰辅酶A羧化酶 (acetyl-coa carboxylase)；肉碱棕榈酰转移酶 1 α (carnitine palmitoyltransferase 1 α , CPT1 α)；AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)；PGC-1 α ：过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α)；Nrf2：核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2)；HO-1：血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1)。

3.2 运动改善T2DM并发MAFLD胰岛素抵抗的分子机制

IR是T2DM与MAFLD共同的病理生理核心,运动被证实为改善胰岛素信号敏感性的有效非药物策略。运动能通过激活胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)/磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt激酶经典通路有效增强骨骼肌和肝脏中的胰岛素信号转导^[50],运动诱导的肌肉收缩可直接激活PI3K/Akt,促进葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)4转位,增加外周葡萄糖摄取;动物实验也证实,上调IRS-1、PI3K、Akt及GLUT4可减轻IR^[51];抗阻运动通过增加骨骼肌质量,提供更多胰岛素敏感组织,上调IRS-1及GLUT4表达,从而整体提升葡萄糖处置能力,尤其对伴有肌肉减少症的T2DM与MAFLD患者意义重大^[52]。值得注意的是,该通路的激活还可能通过磷酸化IRS-1的Ser789位点,增强其与PI3K的结合,使能量应激信号与胰岛素增敏紧密耦联^[53]。由于葡萄糖主要是被骨骼肌消耗,肌肉质量的维持和增长不仅直接影响IR的缓解和血糖水平的控制,更是阻断肝脏脂质异常蓄积的关键环节,因而成为T2DM与MAFLD并发机制中的核心干预靶点。此外,运动还通过调节慢性低度炎症改善IR。内脏脂肪堆积分泌TNF- α 、IL-6等炎症因子,激活Jun激酶(Jun kinase, JNK)和I κ B激酶(I κ B kinase, IKK) β /核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路,诱导IRS丝氨酸磷酸化,干扰胰岛素信号转导^[54]。综上,运动不仅可以通过激活IRS/PI3K/Akt通路增强胰岛素信号转导,也能通过抗炎途径减轻脂肪组织释放的炎症因子,从不同层面改善T2DM并发MAFLD患者的IR,构成运动多靶点干预该类型并发症患者的分子机制。

3.3 运动改善T2DM并发MAFLD炎症、氧化应激与纤维化

长期规律运动是改善T2DM并发MAFLD的核心非药物干预手段,除了通过改善IR、激活AMPK经典通路的方式缓解病理进程外,还能通过调节慢性炎症和氧化应激通路起作用。运动能刺激骨骼肌和肝脏释放IL-6等抗炎因子,运动后释放的IL-6与传统促炎因子不一样,抑制TNF- α 等促炎因子的表达,这种抗炎环境有助于打破该类患者IR和慢性炎症之间的恶性循环^[54-55]。同时,长期运动还能明显提高体内抗氧化防御系统的活性,增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,

SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)等抗氧化酶的活性,清除多余的ROS,减轻肝细胞氧化损伤^[56]。运动可双向调节抗氧化应激和纤维化两条关键信号通路:激活了kelch样ECH相关蛋白1(kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)-Nrf2抗氧化应激通路,同时抑制转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smads肝纤维化通路。一项对T2DM-MAFLD大鼠研究表明,模型状态大鼠的ALT和AST显著升高,提示肝脏氧化应激加剧;此时Keap1-Nrf2通路的蛋白质表达被抑制,导致下游抗氧化蛋白HO-1、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate cysteine ligase catalytic subunit, GCLC)等转录水平降低,而纤维化的TGF- β 1/Smads通路被异常激活;经过8周的连续运动干预后,大鼠肝脏中的ALT和AST表达明显降低,抗氧化应激Keap1-Nrf2通路重新被激活,启动HO-1、GCLC等抗氧化蛋白的转录,肝纤维化的TGF- β 1/Smads通路被抑制。这一对比清晰地表明,运动通过逆转模型大鼠的氧化应激失衡和纤维化信号异常,从而发挥肝脏保护作用^[57-60]。综上,长期运动通过增强T2DM并发MAFLD患者的抗炎和抗氧化能力,双向调节Keap1-Nrf2与TGF- β 1/Smads通路,逆转氧化应激与纤维化,改善该类患者疾病进程。

3.4 不同运动模式机制的共性与特异性

不同运动模式虽然在具体形式上各有侧重,虽然在核心通路上具有相同的干预效果,但是在激活强度与代谢适应上存在着差异。依据3.1~3.3的论述,以下从共性机制与特异性差异两个方面对不同运动模式进行机制的归纳。

3.4.1 共性机制方面

改善T2DM合并MAFLD的共性分子机制主要涉及3条核心信号通路。a.在能量代谢方面,运动能通过增加骨骼肌ATP消耗、升高AMP/ATP比值激活AMPK通路,促进脂肪酸氧化与线粒体生物合成;b.在胰岛素信号转导方面,运动可激活IRS/PI3K/Akt通路,促进GLUT4转位以增加外周葡萄糖摄取,也能通过抑制JNK和IKK β /NF- κ B通路的异常激活,减少IRS丝氨酸磷酸化对胰岛素信号转导的干扰;c.在炎症、氧化应激与纤维化方面,长期运动均可刺激骨骼肌和肝脏释放抗炎性IL-6抑制促炎因子表达,提高SOD、GPx等抗氧化酶活性清除ROS,并双向调节Keap1-Nrf2抗氧化通路

与TGF- β 1/Smads纤维化通路。由此可见,不同运动形式虽方式迥异,但均能“殊途同归”地激活AMPK、IRS/PI3K/Akt及抗炎抗氧化这一核心调控网络,发挥对T2DM并发MAFLD患者的改善作用。

3.4.2 特异性差异方面

运动通过3条核心机制改善T2DM合并MAFLD患者的病理进程,但不同运动形式对各通路的激活具有明显的差异性。a.持续性有氧运动主要通过长时间肌肉收缩持续提升AMP/ATP比值,对AMPK通路的激活最为直接和持久,能持续刺激骨骼肌释放IL-6等肌因子,但对于增加骨骼肌质量的作用有限,改善IRS/PI3K/Akt通路主要靠信号调节而非增肌。b.抗阻运动则通过肌肉张力负荷刺激哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路介导蛋白质合成,增加骨骼肌质量以提供更多胰岛素敏感组织,在改善IRS/PI3K/Akt通路方面具有独特增肌优势;抗阻运动同样可激活AMPK,但强度和时间特征不同于有氧运动。c.HIIT通过高强度运动与间歇交替产生强烈能量应激,对AMPK激活强度最高,且诱导的乳酸激增可通过乳酸化依赖途径调节基因表达,这是其他运动不具备的特点;但由于单次运动时间短,脂肪氧化总量不如有氧运动。联合运动能够整合不同的运动方式产生的机制优势,从而产生最优的综合疗效。因此,临床上应该依据不同患者的病理现状、体能水平及运动偏好等因素,结合不同运动方式的机制优势制定个体化运动处方。

4 运动干预T2DM并发MAFLD患者的临床转化

4.1 个体化运动处方的FITT-VP要素

本节根据《ACSM运动测试与运动处方指南》和《中国糖尿病运动治疗指南》,遵循FITT-VP(频率(Frequency)、强度(Intensity)、时间(Time)、类型(Type)、总量(Volume)、进阶(Progression))原则,基于本文第1节所述的T2DM或MAFLD患者在IR、线粒体功能障碍和慢性炎症方面具有共有的发病机制,结合第2节和第3节中不同运动模式在改善T2DM并发MAFLD患者的疗效和分子机制内容,建议T2DM或MAFLD患者可参考如下运动处方。

4.1.1 频率

推荐持续性有氧运动的频率是3~5次/周,抗

阻运动2~3次/周,联合训练建议安排4~5个训练日/周,可根据患者偏好采用同日先后训练或异日交替训练模式。联合运动可依据患者实际情况,在每次训练中同时包含两种不同运动模式或安排在不同训练日^[38]。

4.1.2 强度

不同运动的强度是个性化运动处方的关键影响因素。有氧运动强度一般推荐为中等强度,即40%~60%心率储备(heart rate reserve, HRR)或最大心率的60%~75%,相当于主观疲劳感觉量表(rating of perceived exertion, RPE)评分12~13(“稍费力”水平)。对于部分体能较好的患者,可考虑在严密监测下进行HIIT($\geq 85\%$ 最大心率)^[31]。抗阻运动强度以60%~80%一次最大重复量为宜,每个动作完成2~4组,重复8~12次/组至中等程度疲劳^[29, 61]。依据患者个性化情况,可建议进行联合运动。

4.1.3 时间

有氧运动建议至少30 min/次,对于缺少运动基础的患者,建议从15~20 min/次的短时训练起始,逐步增加运动时间,累计不少于150 min/周中等强度有氧运动^[40];抗阻运动20~30 min/次,完成8~10个主要肌群动作。若选择HIIT模式,20~30 min/次即可达到相当或更好的代谢改善效果^[25]。

4.1.4 类型

依据患者情况,推荐联合运动作为首选,兼顾减脂、增肌和心肺功能改善三大目标^[38]。对于不能耐受联合训练的患者,可根据其主要问题选择单一模式起始^[12]。

4.1.5 总量

有氧运动目标总量为 ≥ 500 ~1 000代谢当量分钟(MET-min)/周。抗阻运动的总量应以训练负荷体积(组数、次数和负荷)来衡量,并随着力量的增长逐步提升^[29]。

4.1.6 进阶

运动处方需要依据患者情况进行动态调整。一般每4~6周进行一次专业团队评估,根据患者的耐受性、血糖控制情况、肝功能指标变化及主观感受,逐步增加运动强度、时间或频率^[62]。进阶应以“循序渐进”为原则,避免运动负荷的突然增加(增幅一般不超过前一周总量的10%),以降低肌肉骨骼损伤及心血管不良事件风险^[40]。针对T2DM患者的运动进阶策略强调,运动处方的调整应基于

患者血糖控制水平、药物治疗方案及心肺适能的动态变化,建议每4~6周进行一次系统评估并相应调整运动剂量^[63]。

4.2 运动干预的依从性、安全性与多学科团队长期管理

对T2DM并发MAFLD患者进行运动处方干预时,不同运动模式的安全性、可行性与长期依从性会影响运动处方在临床实践中的应用。比如,快走、慢跑等中等强度的持续性有氧运动其安全性最高,技术门槛低,适合包括老年及合并症患者在内的的大部分患者,但是,其单次耗时较长(≥ 150 min/周),形式比较单调,容易倦怠,会导致患者不能长期坚持。抗阻运动(举重、弹力带)对改善肌肉质量及胰岛素敏感性具有明显的优势,但其安全性需要专业人员进行指导,否则错误姿势或过重负荷可致损伤^[64]。HIIT具有时间效率高的特点,能够快速改善心肺功能和胰岛素敏感性^[25],同时也存在训练不当会瞬时增加心血管负荷的风险,尤其对已有心血管疾病或血糖不稳定的患者存在风险^[37]。有氧联合抗阻运动的优势在于既能避免单调,又能协同不同生理通路,兼顾安全性与趣味性,其患者长期依从性最佳^[36]。值得注意的是,无论选择何种运动模式,均应由专业人员进行定期评估运动风险并及时调整方案。

进一步而言,针对病理进程不同的T2DM并发MAFLD患者,需要采取差异化的干预措施:对于合并肥胖或严重IR的T2DM并发MAFLD患者,运动处方应增加考虑饮食管理和减重目标等情况;对于已进展为肝纤维化的T2DM并发MAFLD患者,需在确保肝脏安全的前提下兼顾心血管风险管理^[65]。由此可见,将结构化、可持续的运动干预方式融入患者日常自我管理,是改善T2DM并发MAFLD患者预后的关键。

然而,运动干预患者病理进程的落地实施,已经超出单一专科门诊的能力范畴。T2DM并发MAFLD作为一种复杂的代谢性疾病,单一专科诊断模式已难以满足其综合管理的需求。T2DM和MAFLD二者之间存在强烈的关联,两者共享IR、慢性炎症等核心病理机制,并增加其他如心血管疾病、肝纤维化乃至肝癌风险^[66-67]。因此,在制定运动处方的时候,亟须构建一个包括涉及内分泌、肝病、心血管、营养师及运动康复医师等多学科的专业团队。多学科团队协作的核心目标,并非简单的多科室会诊,而是确保运动干预与药物治疗、营

养管理等干预措施实现无缝衔接,并有效管理共病以保障运动安全。运动康复师需在内分泌、肝病及心血管医生评估患者整体状况(如血糖控制水平、肝纤维化程度、心血管风险等)的基础上,制定个体化、安全有效的运动处方。营养师则提供科学的饮食指导,与运动方案协同作用,共同促进体重管理和代谢改善。

4.3 基于患者表型的个性化运动处方的制定

一项T2DM并发MAFLD患者临床荟萃分析数据显示,运动能显著改善BMI、ALT、TC、LDL-C、HbA1c和HOMA-IR,这为将运动处方整合为一线治疗提供了直接证据^[27]。然而,要让证据真正转化为临床实践,关键在于系统化的管理途径,具体可以从以下3个层面进行。

首先,在门诊设立运动康复师或健康管理师岗位,为T2DM并发MAFLD患者提供专业的初始评估、处方制定和随访指导,是实现运动干预有效整合的关键。FITT-VP原则是制定运动处方的原则。对于T2DM并发MAFLD患者而言,制定精准的个性化运动处方是生活方式干预的基石,而运动强度是运动处方的关键。HIIT和中等强度持续训练在降低肝内TG和内脏脂肪方面具有相当的效果,因此强度选择具有一定的灵活性^[25]。时间方面,有氧运动至少30 min/次,累计150 min/周以上;抗阻运动需覆盖上下肢主要肌群,完成2~4组。推荐采用有氧与抗阻相结合的有氧联合抗阻模式,以从多途径改善代谢紊乱^[37]。因此,运动处方在强度选择上存在一定的灵活性,关键在于保证足够的代谢刺激,促进胰岛素敏感性改善。

其次,制定个体化运动处方时,需全面评估T2DM并发MAFLD患者的肥胖程度、年龄、并发症、基线体能水平及运动偏好等影响IR和病理进程的因素,以实现患者的精准干预^[68]。对于严重的肥胖患者,首要目标是减重和减少内脏脂肪,其核心机制在于过度的能量过剩和IR,而有氧运动(如快走、慢跑、游泳等)能有效增加能量消耗、改善心肺功能,因此,该运动模式被推荐作为此类患者的主导运动模式。其中,年龄增长与肝纤维化进展风险具有明显的相关性^[69],而心血管疾病、肾病、视网膜病变、肌少症等并发症直接影响运动安全性。心肺适能与肝脂肪含量呈负相关,低心肺适能往往预示更高的肝脂肪含量和IR^[70]。对于肝纤维化程度较重的患者,应避免可能导致腹部外伤或门静脉压力骤增的剧烈运动,转而选择低冲

击性、平稳可控的运动形式(如步行、固定自行车或低强度抗阻训练),并强调正确呼吸技巧以避免憋气^[71]。对于肌少症患者,单纯的有氧运动可能不足以逆转肌肉流失,甚至可能因能量负平衡而加剧肌肉消耗,而抗阻训练能有效增加骨骼肌质量和力量,改善肌肉的胰岛素敏感性,间接促进肝脏葡萄糖摄取和脂质氧化,对改善全身代谢状态具有积极作用。因此,该类患者应该侧重以抗阻运动为主^[68]。

最后,利用现代化可穿戴设备对患者进行实时监测,为实现运动处方的动态调整提供了技术支撑。通过持续监测运动时的心率,确保患者在个体化靶心率范围内运动,避免过度疲劳或心血管风险;同时客观记录活动量(如步数、活动时长、能量消耗),有助于评估运动依从性和剂量反应关系^[6]。这些数据不仅可用于定期回顾和调整处方,还能增强患者的自我管理意识和参与感,提供正向反馈。因此,将可穿戴设备整合到T2DM并发MAFLD患者的长期运动管理中,能够为临床医生提供客观依据,实现处方从“标准化”向“数据驱动、个体优化”的转变,从而更精确地调控运动干预以改善患者的病理进程。

综上,在制定T2DM并发MAFLD患者个体化运动处方的时候,医疗机构可以设立专门岗位或者科室,系统地为患者提供从评估、处方到长期随访的闭环管理,从而有效解决患者因缺乏指导、时间不足或社会支持而难以坚持运动的障碍,从而将运动干预真正落地于临床实践,最终优化患者结局。

5 运动干预T2DM并发MAFLD患者的局限性与未来研究方向

5.1 运动干预的局限性

尽管运动干预在T2DM并发MAFLD管理中展现出积极前景,现有研究仍存在若干关键局限。首先,多数临床研究样本量相对较小、干预周期偏短(通常12~24周)^[25],虽然能够观察到运动对肝脏脂肪含量、胰岛素敏感性及肝酶谱的急性改善效应^[72],但无法充分评估运动对肝纤维化进展、肝硬化乃至肝细胞癌等硬终点事件的长期影响。这种长期数据的缺失,难以量化运动干预在预防T2DM合并MAFLD患者中的确切效益。其次,不同运动模式(有氧运动、抗阻运动、高强度间歇运动、有氧联合抗阻运动)的“剂量-效应”关系尚未达成共识。现有研究多集中在单一运动模式或固定剂量

的比较中。对于运动强度、能量消耗与肝脏脂肪下降幅度之间的定量关系模型仍不明确,也未能明确不同基线特征(如糖尿病病程、肝纤维化程度、基因型等)患者对运动干预的反应差异^[73]。接着,运动与胰高血糖素样肽1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)等新型降糖药物的联合应用策略,其对肝脏脂肪和远期心血管结局的协同或拮抗效应尚不明确^[74]。最后,当前分子机制研究多基于动物或细胞模型,人体中不同运动模式特异性分子标志物的研究相对不足,阻碍了对运动疗效异质性的理解。

5.2 运动干预未来研究方向

未来研究可从以下方向突破。一是开展大规模、长期随访的随机对照试验,以改善或者减缓患者病理进程为目标,系统比较持续性有氧运动、抗阻训练、HIIT及有氧联合抗阻运动等不同模式的确切疗效。二是利用多组学技术系统揭示运动改善T2DM-MAFLD的分子网络,发现预测运动疗效的生物标志物,并深入探究遗传因素、肠道菌群、基线代谢状态等如何影响个体对运动的反应^[75-76]。三是探索不同运动模式在T2DM并发MAFLD不同疾病阶段(单纯脂肪变性、脂肪性肝炎、肝纤维化)的适用性和最优干预时机,为分层精准干预提供依据^[62]。四是探索运动与新型降糖药物的联合应用策略,如GLP-1RA、SGLT2i等降糖药物已被证实能改善肝脏脂肪含量^[77],未来需评估其与规律运动联合使用时的协同或拮抗效应^[71],这类药物在未来极具研究价值。五是运动模拟物在该类患者中的靶向治疗研究,如药物性的AMPK激动剂(5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸(AICAR)和二甲双胍)、PPAR δ 激动剂(如GW0742)能够模拟运动诱导的生理效应,改善患者病理进程,同时深入探索其与不同运动模式联合应用的最佳策略和潜在风险,以实现真正安全有效的“运动模拟”治疗^[78-79]。六是开发基于人工智能的个性化运动处方生成与动态优化系统,整合临床数据、多组学生物标志物、可穿戴设备监测的实时参数及个人偏好,通过机器学习实现初始处方生成与动态调整^[80]。

6 结 论

运动干预作为T2DM并发MAFLD患者的一种治疗策略,其有效性已得到广泛证实。本研究系统

比较了4种运动模式对该类患者的干预效果, 明确了联合运动在综合改善糖脂代谢、肝脏脂肪含量、IR及身体成分方面表现最优, 且长期依从性最佳, 应作为该人群的首选运动模式推荐; 持续性有氧运动对血糖和TG控制有效, 适用于稳定期患者, 局限是需对合并关节炎或心血管疾病者进行个体化调整; 抗阻运动则侧重于增加瘦体重(肌肉量)和提升基础代谢率; HIIT时间效率高, 但心血管风险限制其广泛适用。因此, 真正的“最优处方”必须建立在高度个体化的基础上, 需在疗效、安全性(特别是对于合并心血管并发症的患者)、长期可行性以及患者个人偏好之间取得审慎平衡。“最优处方”应该建立在个体化基础上, 在疗效、安全性、长期可行性与患者偏好之间取得审慎平衡。

在分子机制方面, 本研究梳理出运动改善该类患者3条关键通路: AMPK介导的脂质氧化与线粒体生物合成、IRS/PI3K/Akt介导的胰岛素信号增敏, 以及Nrf2/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)与TGF- β 1/Smads介导的抗氧化与抗纤维化调控。3条通路并非独立运行, 而是通过肌因子(如鸢尾素)、能量应激信号和炎症因子网络交互动, 构成一个以“能量代谢-胰岛素敏感性-氧化还原稳态”为轴心的多靶点调控体系, 不同运动模式在激活通路时各有侧重: 持续性有氧运动长于持久激活AMPK与脂肪氧化, 抗阻运动以增肌改善胰岛素敏感性见长, HIIT则以最强AMPK激活和独特的乳酸化信号调控为特征, 联合运动可整合上述多重机制优势。

在运动处方干预T2DM并发MAFLD患者病理进程的转化过程中, 最大的障碍并非疗效不足, 而是患者在运动处方实施的过程中存在依从性差、缺乏专业指导以及长期管理机制的缺失等问题。因此, 在开具运动处方时, 虽需遵循FITT-VP原则——推荐有氧运动3~5次/周、抗阻运动2~3次/周、联合运动4~5个训练日/周; 有氧以中等强度(40%~60% HRR, RPE 12~13)为主, 抗阻以60%~80%一次最大重复量为宜, 体能较佳者可尝试HIIT; 有氧 ≥ 30 min/次、累计 ≥ 150 min/周, 联合运动20~30 min/次——但单纯开具运动处方远不足够, 必须依托多学科团队, 结合可穿戴设备动态监测, 建立从评估、处方到随访的闭环管理系统。此外, 现有研究证据等级仍然有限, 运动剂量与患者不同病理阶段之间的量效关系、运动与新型降糖药的协同效应, 以及预测疗效的生物标志物等问题亟

待解决。未来开展以改善或者减缓患者病理进程为目标的长期随机试验, 并借助多组学与人工智能技术, 推动运动干预从“经验性推荐”迈向“精准治疗”。

参 考 文 献

- [1] Yan Y, Wu T, Zhang M, *et al.* Prevalence, awareness and control of type 2 diabetes mellitus and risk factors in Chinese elderly population. *BMC Public Health*, 2022, **22**(1): 1382
- [2] Eslam M, Sanyal A J, George J, *et al.* MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2020, **158**(7): 1999-2014.e1
- [3] Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*, 2021, **70**(5): 962-969
- [4] Younossi Z M, Golabi P, Price J K, *et al.* The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, **22**(10): 1999-2010.e8
- [5] Rinaldi L, Pafundi P C, Galiero R, *et al.* Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease in the metabolic syndrome. A narrative review. *Antioxidants (Basel)*, 2021, **10**(2): 270
- [6] Thyfault J P, Rector R S. Exercise combats hepatic steatosis: potential mechanisms and clinical implications. *Diabetes*, 2020, **69**(4): 517-524
- [7] Poon E T, Li H Y, Kong A P S, *et al.* Efficacy of high-intensity interval training in individuals with type 2 diabetes mellitus: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Diabetes Obes Metab*, 2025, **27**(4): 1719-1734
- [8] Zheng S, Cui X, Wei R, *et al.* Classical and emergent insulin signaling dual changes in type 2 diabetes revealed by human iPSC-derived hepatocytes. *J Diabetes Investig*, 2025, **16**(12): 2137-2139
- [9] Taheri R, Mokhtari Y, Yousefi A M, *et al.* The PI3K/Akt signaling axis and type 2 diabetes mellitus (T2DM): from mechanistic insights into possible therapeutic targets. *Cell Biol Int*, 2024, **48**(8): 1049-1068
- [10] Charles-Messance H, Mitchelson K A J, De Marco Castro E, *et al.* Regulating metabolic inflammation by nutritional modulation. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, **146**(4): 706-720
- [11] Romero F A, Jones C T, Xu Y, *et al.* The race to bash NASH: emerging targets and drug development in a complex liver disease. *J Med Chem*, 2020, **63**(10): 5031-5073
- [12] Goto H, Takamura T. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease complicated by diabetes: pathophysiology and emerging therapies. *J Obes Metab Syndr*, 2025, **34**(3): 224-238
- [13] Oliveira C P, de Lima Sanches P, de Abreu-Silva E O, *et al.* Nutrition and physical activity in nonalcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Res*, 2016, **2016**: 4597246
- [14] Walker E M, Pearson G L, Lawlor N, *et al.* Retrograde mitochondrial signaling governs the identity and maturity of

- metabolic tissues. *Science*, 2025, **388**(6743): eadf2034
- [15] Feng Z, Tan Z, Lu D. Mitochondrial bioenergetics dysfunction in T2DM: linking oxidative stress to insulin resistance. *Front Endocrinol*, 2025, **16**: 1674477
- [16] Kristal B S, Jackson C T, Chung H Y, *et al.* Defects at center P underlie diabetes-associated mitochondrial dysfunction. *Free Radic Biol Med*, 1997, **22**(5): 823-833
- [17] Młynarska E, Czarnik W, Dzieża N, *et al.* Type 2 diabetes mellitus: new pathogenetic mechanisms, treatment and the most important complications. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(3): 1094
- [18] Lai S, Tang D, Feng J. Mitochondrial targeted therapies in MAFLD. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, **753**: 151498
- [19] Tong J, Lan X T, Zhang Z, *et al.* Ferroptosis inhibitor liproxstatin-1 alleviates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in mice: potential involvement of PANoptosis. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, **44**(5): 1014-1028
- [20] Zhang C, Sun M, Ding Y, *et al.* Research progress on the regulatory role of different cell death pathways in metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2025, **49**(6): 102578
- [21] Kim S H, Kim J S, Yoo J, *et al.* Association of macrophage accumulation and polarization in patients with obesity and diabetes with diabetic remission after bariatric surgery. *Obes Surg*, 2026, **36**(2): 404-417
- [22] Hu X, Li Y, Liu X. Sitagliptin phosphate ameliorates chronic inflammation in diabetes mellitus *via* modulating macrophage polarization. *Front Endocrinol*, 2025, **16**: 1544684
- [23] Alexopoulos A S, Crowley M J, Wang Y, *et al.* Glycemic control predicts severity of hepatocyte ballooning and hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2021, **74**(3): 1220-1233
- [24] Yoo J H, Kang M, Kim G, *et al.* Mean and visit-to-visit variability of glycated hemoglobin, and the risk of non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig*, 2021, **12**(7): 1252-1262
- [25] Abdelbasset W K, Tantawy S A, Kamel D M, *et al.* Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous aerobic exercise on diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a comparative randomized controlled trial. *Medicine*, 2020, **99**(10): e19471
- [26] Bacchi E, Negri C, Targher G, *et al.* Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology*, 2013, **58**(4): 1287-1295
- [27] Zeng Y, Zhang X, Luo W, *et al.* Effect of exercise intervention on clinical parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2024, **36**(1): 1-12
- [28] St Aubin C R, Fisher A L, Hernandez J A, *et al.* Mitigation of MAFLD in high fat-high sucrose-fructose fed mice by a combination of genistein consumption and exercise training. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, **15**: 2157-2172
- [29] Zhao X, Huang F, Sun Y, *et al.* Mechanisms of endurance and resistance exercise in type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, **761**: 151731
- [30] Freer C L, George E S, Tan S Y, *et al.* Effect of progressive resistance training with weight loss compared with weight loss alone on the fatty liver index in older adults with type 2 diabetes: secondary analysis of a 12-month randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2022, **10**(5): e002950
- [31] Kolnes K J, Petersen M H, Lien-Iversen T, *et al.* Effect of exercise training on fat loss-energetic perspectives and the role of improved adipose tissue function and body fat distribution. *Front Physiol*, 2021, **12**: 737709
- [32] Abdelbasset W K, Tantawy S A, Kamel D M, *et al.* A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine*, 2019, **98**(12): e14918
- [33] Wang Y, Guo Y, Xu Y, *et al.* HIIT ameliorates inflammation and lipid metabolism by regulating macrophage polarization and mitochondrial dynamics in the liver of type 2 diabetes mellitus mice. *Metabolites*, 2022, **13**(1): 14
- [34] 赵羽, 孔艳华, 陈淑侠, 等. 有氧结合抗阻运动对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血糖调控及肝脏脂肪含量的影响. *中华保健医学杂志*, 2025, **27**(5): 819-823
Zhao Y, Kong Y H, Chen S X, *et al.* *Chin J Health Care Med*, 2025, **27**(5): 819-823
- [35] Baker C, Hocking S L, Wang X, *et al.* Effect of low-volume exercise on hepatic steatosis in adults with obesity plus normal glucose, prediabetes or type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2024, **10**(4): e001878
- [36] 黄少芬, 刘嘉紫, 宋远凤, 等. 运动干预对中老年2型糖尿病患者体脂成分和肝脏脂肪的影响: 随机对照试验研究. *遵义医科大学学报*, 2026, **49**(3): 280-287
Huang S F, Liu J Z, Song Y F, *et al.* *J Zunyi Med Univ*, 2026, **49**(3): 280-287
- [37] von Loeffelholz C, Roth J, Coldewey S M, *et al.* The role of physical activity in nonalcoholic and metabolic dysfunction associated fatty liver disease. *Biomedicine*, 2021, **9**(12): 1853
- [38] Armandi A, Schattenberg J M. NAFLD and NASH: the metabolically diseased liver//Miche M C. *From Obesity to Diabetes*. Cham: Springer International Publishing, 2021: 253-267
- [39] 林海燕, 朱俊, 刘翔, 等. 2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病血浆预测标志物的研究. *中国糖尿病杂志*, 2024, **32**(9): 671-674
Lin H Y, Zhu J, Liu X, *et al.* *Chin J Diabetes*, 2024, **32**(9): 671-674
- [40] Colberg S R, Sigal R J, Yardley J E, *et al.* Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American diabetes association. *Diabetes Care*, 2016, **39**(11): 2065-2079
- [41] 靳瑞, 沙宇菁, 韩辰宇, 等. 糖化白蛋白/糖化血红蛋白比值与2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病相关性的研究. *中国糖尿病杂志*, 2025, **33**(11): 845-849
Jin R, Sha Y J, Han C Y, *et al.* *Chin J Diabetes*, 2025, **33**(11):

- 845-849
- [42] Brown K D, Waggy E D, Nair S, *et al.* Sex differences in cardiac AMP-activated protein kinase following exhaustive exercise. *Sports Med Int Open*, 2020, **4**(1): E13-E18
- [43] Ovens A J, Scott J W, Langendorf C G, *et al.* Post-translational modifications of the energy guardian AMP-activated protein kinase. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(3): 1229
- [44] Alghamdi F, Alshuweishi Y, Salt I P. Regulation of nutrient uptake by AMP-activated protein kinase. *Cell Signal*, 2020, **76**: 109807
- [45] Yumoto T, Coopersmith C M. Targeting AMP-activated protein kinase in sepsis. *Front Endocrinol*, 2024, **15**: 1452993
- [46] Xu Y H, Hu Y T, Xu S M, *et al.* Design and synthesis of bouchardatine derivatives as a novel AMP-activated protein kinase activator for the treatment of colorectal cancer. *J Med Chem*, 2023, **66**(11): 7387-7404
- [47] Zhang D, Xie T, Leung P S. Irisin ameliorates glucolipotoxicity-associated β -cell dysfunction and apoptosis *via* AMPK signaling and anti-inflammatory actions. *Cell Physiol Biochem*, 2018, **51**(2): 924-937
- [48] Zhang Y, Liu Y, Liu X, *et al.* Exercise and metformin intervention prevents lipotoxicity-induced hepatocyte apoptosis by alleviating oxidative and ER stress and activating the AMPK/Nrf2/HO-1 signaling pathway in db/db mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, **2022**: 2297268
- [49] Lin J, Zhang X, Sun Y, *et al.* Exercise ameliorates muscular excessive mitochondrial fission, insulin resistance and inflammation in diabetic rats *via* irisin/AMPK activation. *Sci Rep*, 2024, **14**: 10658
- [50] 罗维, 景涛, 戴剑松. 代谢性疾病中巨噬细胞极化的机制及运动对其调控作用的研究进展. *中国免疫学杂志*, 2023, **39**(2): 421-426
- Luo W, Jing T, Dai J S. *Chin J Immunol*, 2023, **39**(2): 421-426
- [51] 柳杨青, 汪艳芳. 敲除 MSTN 基因可上调骨骼肌胰岛素信号通路并减轻 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗. *中国病理生理杂志*, 2021, **37**(11): 1957-1964
- Liu Y Q, Wang Y F. *Chin J Pathophysiol*, 2021, **37**(11): 1957-1964
- [52] 应巧, 何斐, 张伟, 等. 基于 IRS-1 信号通路探讨虎杖甙对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的改善作用. *新中医*, 2020, **52**(17): 4-8
- Ying Q, He F, Zhang W, *et al.* *New Chin Med*, 2020, **52**(17): 4-8
- [53] Jakobsen S N, Hardie D G, Morrice N, *et al.* 5'-AMP-activated protein kinase phosphorylates IRS-1 on Ser-789 in mouse C2C12 myotubes in response to 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside. *J Biol Chem*, 2001, **276**(50): 46912-46916
- [54] Mohiuddin M S, Neha N T, Mahir J U K, *et al.* Metabolic dysfunction associated fatty liver disease and type 2 diabetes: pathophysiological links, epidemiological trends, and clinical implications. *Front Endocrinol*, 2025, **16**: 1669478
- [55] Ferdous S E, Ferrell J M. Pathophysiological relationship between type 2 diabetes mellitus and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: novel therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(16): 8731
- [56] Wang Y, Fleishman J S, Li T, *et al.* Pharmacological therapy of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-driven hepatocellular carcinoma. *Front Pharmacol*, 2024, **14**: 1336216
- [57] Chen F, Li Z, Wang T, *et al.* MOTS-c mimics exercise to combat diabetic liver fibrosis by targeting Keap1-Nrf2-Smad2/3. *Sci Rep*, 2025, **15**(1): 18460
- [58] Chen F, Xiao M, Hu S, *et al.* Keap1-Nrf2 pathway: a key mechanism in the occurrence and development of cancer. *Front Oncol*, 2024, **14**: 1381467
- [59] Chen F, Lyu L, Xing C, *et al.* The pivotal role of TGF- β /Smad pathway in fibrosis pathogenesis and treatment. *Front Oncol*, 2025, **15**: 1649179
- [60] Chen F, Xiao M, Feng J, *et al.* Different inhibition of Nrf2 by two Keap1 isoforms α and β to shape malignant behaviour of human hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(18): 10342
- [61] Garber C E, Blissmer B, Deschenes M R, *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, **43**(7): 1334-1359
- [62] Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*, 2017, **67**(4): 829-846
- [63] Kirwan J P, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med*, 2017, **84**(7 Suppl 1): S15-S21
- [64] Vivero A, Ruz M, Rivera M, *et al.* Zinc supplementation and strength exercise in rats with type 2 diabetes: Akt and PTP1B phosphorylation in nonalcoholic fatty liver. *Biol Trace Elem Res*, 2021, **199**(6): 2215-2224
- [65] Sberna A L, Bouillet B, Rouland A, *et al.* European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2018, **35**(3): 368-375
- [66] Sakai K, Okamura T, Toyokuni E, *et al.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a superior predictor for incident type 2 diabetes over traditional criteria-NAGALA study. *J Diabetes Investig*, 2024, **15**(12): 1788-1796
- [67] 刘敬祺, 芦建东, 梁童婧, 等. 不同运动方式对肥胖青少年炎症反应影响的 Meta 分析. *中国学校卫生*, 2022, **43**(1): 45-52
- Liu J Q, Lu J D, Liang T J, *et al.* *Chin J Sch Health*, 2022, **43**(1): 45-52
- [68] Isakov V. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a story of muscle and mass. *World J Gastroenterol*, 2025, **31**(20): 105346
- [69] Francesco N. Natural history of NASH and HCC. *Liver Int*, **40 Suppl 1**(S1): 72-76
- [70] Sabag A, Keating S E, Way K L, *et al.* The association between cardiorespiratory fitness, liver fat and insulin resistance in adults

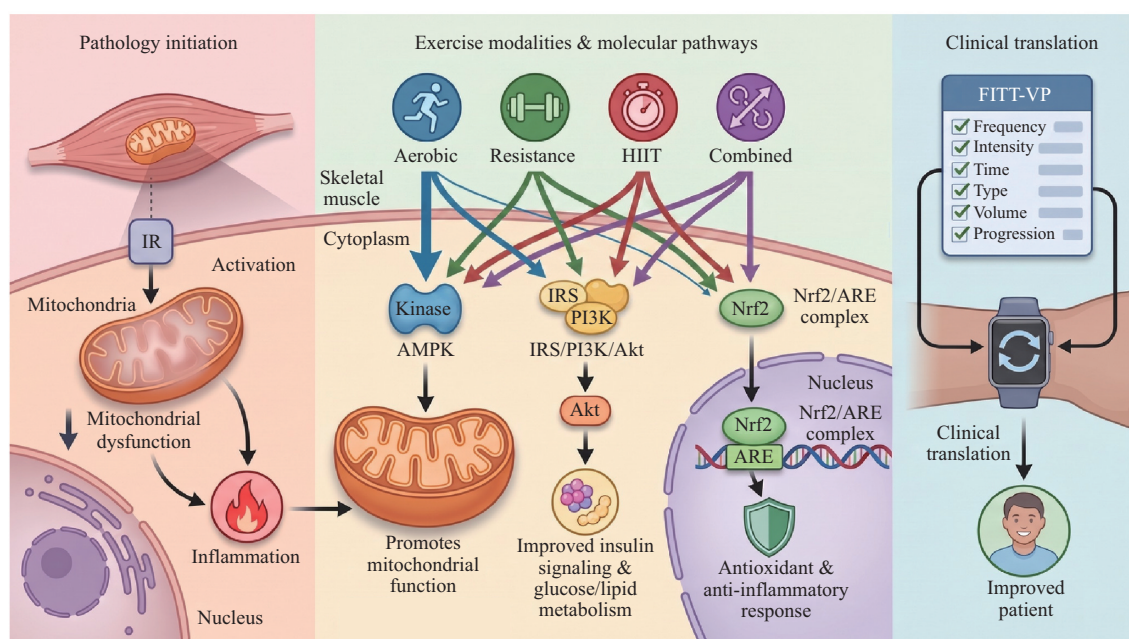
- with or without type 2 diabetes: a cross-sectional analysis. BMC Sports Sci Med Rehabil, 2021, **13**(1): 40
- [71] Brown E, Hydes T, Hamid A, *et al.* Emerging and established therapeutic approaches for nonalcoholic fatty liver disease. Clin Ther, 2021, **43**(9): 1476-1504
- [72] Medrano M, Arenaza L, Migueles J H, *et al.* Associations of physical activity and fitness with hepatic steatosis, liver enzymes, and insulin resistance in children with overweight/obesity. Pediatr Diabetes, 2020, **21**(4): 565-574
- [73] Pesta D, Jelenik T, Zaharia O P, *et al.* *NDUFB6* polymorphism is associated with physical activity-mediated metabolic changes in type 2 diabetes. Front Endocrinol, 2021, **12**: 693683
- [74] Newsome P N, Buchholtz K, Cusi K, *et al.* A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med, 2021, **384**(12): 1113-1124
- [75] Ni Y, Ni L, Zhuge F, *et al.* The gut microbiota and its metabolites, novel targets for treating and preventing non-alcoholic fatty liver disease. Mol Nutr Food Res, 2020, **64**(17): e2000375
- [76] Losko M, Dolicka D, Pydyn N, *et al.* Integrative genomics reveal a role for MCPIP1 in adipogenesis and adipocyte metabolism. Cell Mol Life Sci, 2020, **77**(23): 4899-4919
- [77] Phrueksotsai S, Pinyopornpanish K, Euathrongchit J, *et al.* The effects of dapagliflozin on hepatic and visceral fat in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol, 2021, **36**(10): 2952-2959
- [78] Papatheodorou I, Makrecka-Kuka M, Kuka J, *et al.* Pharmacological activation of PPAR β/δ preserves mitochondrial respiratory function in ischemia/reperfusion *via* stimulation of fatty acid oxidation-linked respiration and PGC-1 α /NRF-1 signaling. Front Endocrinol, 2022, **13**: 941822
- [79] Abdelsaid K, Sudhahar V, Harris R A, *et al.* Exercise improves angiogenic function of circulating exosomes in type 2 diabetes: role of exosomal SOD3. FASEB J, 2022, **36**(3): e22177
- [80] Hofmann W P, Buggisch P, Schubert L, *et al.* The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care. JHEP Rep, 2020, **2**(6): 100168

Different Exercise Modalities for Type 2 Diabetes Mellitus Complicated With Metabolic-associated Fatty Liver Disease*

YI Bo-Zong, LÜ Lei, GUO Yu-Xiao, QIE Bei-Bei, CHEN Fei-Long**

(Sports Medicine Key Laboratory of Sichuan Province, Institute of Sports Medicine and Health, School of Sports Medicine and Health, Chengdu Sport University, Chengdu 610041, China)

Graphical abstract



Abstract Both type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) fall within the spectrum of metabolic diseases, and they exhibit a bi-directional causal relationship and robust reciprocal association. Their shared pathological cornerstone is insulin resistance (IR), which involves the interplay of mitochondrial dysfunction and chronic inflammation, forming a cascading pathological process of “IR-mitochondrial dysfunction-inflammation”. This largely explains the notable upward trend in T2DM-MAFLD co-occurrence observed over recent years. Exercise intervention, as a safe and effective non-pharmacological approach, can improve the pathological progression of these patients at multiple levels. Following the logical

* This work was supported by grants from Sichuan Provincial Natural Science Foundation (2024NSFSC1228), the China Postdoctoral Science Foundation (2023M740381, GZB20240083), and Sports Medicine Key Laboratory of Sichuan Province (ZYMS202602).

** Corresponding author.

Tel: 86-28-85095776, E-mail: chenfeilong@cdsu.edu.cn

Received: April 15, 2026 Accepted: July 30, 2026

framework of “pathogenesis-efficacy comparison-molecular mechanisms-clinical translation”, this article systematically compares the efficacy and molecular mechanisms of moderate-intensity continuous training (MICT), resistance exercise, high-intensity interval training (HIIT), and combined training. MICT reduces intrahepatic triglycerides by promoting lipolysis and improving cardiorespiratory fitness; resistance exercise increases muscle mass and basal metabolic rate, offering unique advantages in preserving muscle while reducing fat and improving insulin sensitivity; HIIT is a time-efficient exercise modality that enhances patients’ cardiorespiratory fitness and insulin sensitivity by alternating brief periods of vigorous exertion with recovery periods, with a prominent short-term triglyceride-lowering effect; combined training produces synergistic effects, comprehensively improving glucolipid metabolism and showing the best long-term adherence. Mechanistically, exercise exerts its beneficial effects through three common pathways: (1) AMPK-mediated lipid oxidation and mitochondrial biogenesis; (2) IRS/PI3K/Akt-mediated insulin signaling sensitization; and (3) Nrf2/ARE anti-oxidation and TGF- β /Smads anti-fibrosis regulation. Different exercise modalities activate these pathways with distinct emphases: MICT most directly and persistently activates the AMPK pathway; resistance exercise uniquely improves IRS/PI3K/Akt signaling through muscle mass gain; HIIT induces the highest AMPK activation intensity and triggers unique lactate-mediated signaling regulation; combined training integrates the above multiple mechanistic advantages. For clinical translation, multidisciplinary team collaboration is essential to ensure safety and adherence. Individualized prescriptions should be formulated according to the FITT-VP principle and patient phenotypes—frequency of 3–5 sessions/week of aerobic exercise combined with 2–3 sessions/week of resistance exercise; intensity of moderate-intensity (40%–60% heart rate reserve (HRR)) aerobic exercise and 60%–80% of one-repetition maximum (1-RM) for resistance exercise; time of at least 150 min/week of moderate-intensity aerobic exercise, 30–60 min per session; type of combined training as the preferred modality; total volume of ≥ 500 –1 000 MET-min/week; and progression adjusted every 4–6 weeks—with real-time adjustments supported by wearable devices, ultimately forming a closed-loop management system from initial assessment to long-term follow-up. Notably, current studies have limitations such as small sample sizes and short intervention periods. Future research should focus on long-term follow-up, multi-omics biomarkers, and combined exercise-drug strategies. In conclusion, the systematic integration of structured, individualized, and sustainable exercise interventions into the multidisciplinary management pathway for patients with T2DM complicated by MAFLD is an urgent need in current clinical practice.

Key words type 2 diabetes mellitus, metabolic associated fatty liver disease, different exercise modes, molecular mechanism, exercise prescription

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0198

CSTR: 32369.14.pibb.20260198