

· 临床研究 ·

运动锻炼对 2 型糖尿病肾病患者血压、脂蛋白(a)及尿微量白蛋白的影响

宋恩峰 贾汝汉 向建武 黄从新

【摘要】目的 研究运动锻炼对 2 型糖尿病肾病(DN)患者血压、脂蛋白(a)及尿微量白蛋白的影响。方法 将 80 例 2 型 DN 患者随机分为治疗组与对照组,每组各 40 例。对照组维持原糖尿病治疗方案不变,治疗组在原治疗方案的基础上进行运动锻炼,观察 8 周。结果 治疗后,两组患者血压、尿微量白蛋白及脂蛋白(a)均降低($P < 0.05$),治疗组明显优于对照组($P < 0.01$)。结论 适量运动锻炼对降低 2 型 DN 患者的血压、脂蛋白(a)及尿微量白蛋白具有积极的作用。

【关键词】2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 脂蛋白(a); 尿微量白蛋白; 运动锻炼

Effects of exercise on blood pressure, blood lipoprotein(a) and microalbuminuria of patients with type 2 diabetic nephrosis SONG En-feng*, JIA Ru-han, XIANG Jian-wu, HUANG Cong-xin. Department of Internal Medicine, * Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】Objective To study the effects of exercise on blood pressure (BP), blood lipoprotein (a) [Lip (a)] and microalbuminuria of type 2 diabetic nephrosis (DN). Methods Eighty patients with type 2 DN were randomly and equally divided into a therapy group and a control group. The routine therapy scheme of type 2 DN was maintained in the control group, while exercise was administered in the therapy group in addition to the routine therapy scheme. Both groups were observed for 8 weeks. Results Bp and the concentrations of Lip (a) and microalbuminuria of patients in both groups were decreased ($P < 0.05$), with a significantly better result in the therapy group as compared with that of the control group ($P < 0.01$). Conclusion Adequate exercise has positive effects on patients with type 2 DN by reducing BP and decreasing the concentrations of Lip (a) and microalbuminuria.

【Key words】Type 2 diabetes; Diabetic nephrosis; Lipoprotein (a); Microalbuminuria; Exercise

由糖尿病(diabetes mellitus, DM)所致的代谢紊乱涉及到人体糖、脂质和蛋白质代谢,故常伴有高脂血症、高血压及糖尿病肾病(diabetic nephrosis, DN),而高血压、高脂血症又是导致或加重肾脏损害的重要因素。因此,控制高血糖、高血压和高脂血症是 DN 防治的中心环节之一^[1]。关于运动疗法的降压作用已有报道^[2,3],另有研究证明,运动锻炼可使饮食性高脂血症大鼠血脂降低,尿蛋白显著减少^[4]。但目前尚未见运动锻炼对 2 型 DN 患者血压、脂蛋白(a)[Lp(a)]及尿微量白蛋白影响的报道,故我们选择本课题进行研究,报道如下。

资料与方法

一、研究对象

80 例 2 型 DN 确诊患者,病程 6 ~ 16 年,年龄 40 ~ 60 岁,平均 43.2 岁,均符合 1998 年 WHO 糖尿病肾病标准^[5],并排除酮症酸中毒、心衰、肾炎、肝功能异常及严重的电解质紊乱等疾病。所有患者均控制血

糖,近期空腹血糖(FBG) < 7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 h BG) < 10 mmol/L,24 h 尿白蛋白排泄率(UAER)在 20 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 之间。

二、分组与治疗方法

将 80 例患者随机分为治疗组和对照组,每组各 40 例。治疗组男 22 例,女 18 例;平均年龄 43.4 岁;病程 6.0 ~ 16.0 年。对照组男 21 例,女 19 例;平均年龄 43.0 岁;病程 6.2 ~ 15.8 年。两组患者在病情程度、血压、血脂、血糖、24 h UAER、年龄、性别方面差异均无显著性意义,具有可比性($P > 0.05$)。对照组维持原 DM 治疗不变(达美康片 80 mg,开搏通片 12.5 mg,辛伐他汀片 10 mg,均为每日 2 次,口服,并配合糖尿病饮食);治疗组在 DM 治疗方案的基础上进行运动锻炼,于每日上午 6 ~ 7 时进行匀速步行锻炼,每次持续 60 min,平均步行速度 4 ~ 6 km/h,HR < 110 次/min,每次运动后以全身微汗、不感到疲劳、无心慌及气喘为宜,每周 6 次。观察时间为 8 周,治疗期间禁饮茶与咖啡。

三、观察指标

1. 血压:在治疗前及 8 周治疗结束后,由同一位操

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院肾内科(宋恩峰、贾汝汉、黄从新),康复医学科(向建武)

作者用同一标准水银血压计对患者分别进行血压测量。测血压前安静休息 10 min。

2. 各项生化指标检测:治疗前、后分别留取血、尿标本,并检测各项生化指标。24 h UAER 的测定采用放射免疫法;血、尿肌酐采用苦味酸法测定,内生肌酐清除率(Ccr)用人体表面积 1.73 m^2 校正,以 $[\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}]$ 表示;血尿酸(BUA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)和 Lp(a) 等采用 Beckman 公司全自动生化仪测定。

四、统计学分析

计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,配对样本资料进行 t 检验。

结 果

两组患者经治疗,血压(包括 SBP 和 DBP)、血脂各项指标及 24 h UAER 均下降($P < 0.05$),且治疗组明显优于对照组($P < 0.01$),Ccr 及 BUA 治疗前、后比较,差异均无显著性意义($P > 0.05$)(表 1)。

讨 论

2 型 DM 是一种全身代谢性疾病,其发病机制涉及许多方面,而胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷被认为是其中的两个主要环节^[6,7]。肥胖、高血压、高脂血症、高尿酸血症和高凝状态构成了胰岛素抵抗的临床症候群,不仅是导致 DM 的直接原因,而且是 DM 心血管并发症形成的基础^[8,9]。由于存在胰岛素抵抗,2 型 DM 肾小球血浆流量和肾小球滤过率均较正常人明显增加,表现为肾小球肥大。胰岛素可直接作用于出球小动脉,加重肾小球高滤过、高灌注的状态;能刺激

多种细胞因子(如胰岛素样生长因子-1),进一步加重肾小球肥大;还能增加肾小管对钠离子的重吸收,导致体内钠水潴留,形成高血压。在高胰岛素血症的刺激下,肝脏脂蛋白合成增加,导致高脂血症。高脂血症不仅可以通过系膜细胞上的 LDL 受体增加细胞因子的释放和细胞外基质的产生,引起肾小球系膜病变,还可以直接造成肾小球足细胞的损伤^[10]。胰岛素还能通过增加肾小管对尿酸的重吸收,更进一步加重对肾脏的损伤。此外,高胰岛素血症在导致血管内皮细胞损伤的同时,刺激组织纤溶酶原激活物抑制剂-1 的产生,导致血液的高凝状态,加重血管病变^[11]。

DN 为 DM 的常见并发症之一,严格控制高血糖、高血压和应用血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素 II 受体阻滞剂,能显著减少 DN 的发生,并延缓其病情的发展。但是,尽管采取了上述有关措施,仍有部分患者的病情得不到控制,呈进行性发展^[1]。且由于服用多种药物,给患者生活造成了不便并加重了经济负担。若要进一步提高 DN 的防治水平,必须在现有治疗措施的基础上,针对其本身存在的多种代谢异常,探索一种对血压、血脂、微量蛋白尿均有治疗作用的手段。

本研究初步证实,运动锻炼可降低血压及尿微量蛋白,减低 TC、TG、LDL、VLDL 及 Lp(a) 等,其作用机制可能涉及到以下几个方面:

1. 运动对葡萄糖转运及胰岛素抵抗的影响。有学者在观察运动对糖尿病大鼠骨骼肌细胞葡萄糖运载体 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 转位机制的影响时发现,运动锻炼可以提高糖尿病大鼠骨骼肌 GLUT4 的含量,并改善 GLUT4 蛋白转位机制,从而增加肌细胞对葡萄糖的转运和利用,降低血糖,改善糖尿病大鼠代谢紊乱的状态^[12,13]。另有文献报道^[14,15],中等强度的

表 1 两组患者治疗前、后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	血压(mmHg)		24 h UAER ($\mu\text{g}/\text{min}$)	Ccr [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]	BUA($\mu\text{mol}/\text{L}$)
		SBP	DBP			
对照组	40					
治疗前		153.16 $\pm$ 8.79	93.31 $\pm$ 1.27	66.9 $\pm$ 5.9	127.4 $\pm$ 26.8	292.3 $\pm$ 19.1
治疗后		134.71 $\pm$ 3.23 $^{\Delta}$	90.21 $\pm$ 3.01 $^{\Delta}$	48.2 $\pm$ 4.4 $^{\Delta}$	126.3 $\pm$ 25.3	290.1 $\pm$ 20.2
治疗组	40					
治疗前		152.27 $\pm$ 9.20	103.81 $\pm$ 3.18	67.9 $\pm$ 6.2	125.3 $\pm$ 20.9	293.9 $\pm$ 12.3
治疗后		119.20 $\pm$ 1.83 $^{\Delta*}$	74.62 $\pm$ 3.57 $^{\Delta*}$	40.1 $\pm$ 3.7 $^{\Delta*}$	124.1 $\pm$ 19.2	283.4 $\pm$ 11.7
组 别	n	血脂(mmL/L)			VLDL	Lp(a)
		TC	TG	LDL		
对照组	40					
治疗前		5.58 $\pm$ 1.20	2.13 $\pm$ 1.07	3.21 $\pm$ 1.07	0.99 $\pm$ 0.13	239.62 $\pm$ 1.23
治疗后		5.18 $\pm$ 1.27 $^{\Delta}$	1.67 $\pm$ 0.82 $^{\Delta}$	2.89 $\pm$ 1.09 $^{\Delta}$	0.72 $\pm$ 0.11 $^{\Delta}$	201.33 $\pm$ 1.21 $^{\Delta}$
治疗组	40					
治疗前		5.57 $\pm$ 1.19	2.14 $\pm$ 1.12	3.22 $\pm$ 1.10	0.98 $\pm$ 0.14	238.49 $\pm$ 2.10
治疗后		4.85 $\pm$ 1.23 $^{\Delta*}$	1.37 $\pm$ 0.93 $^{\Delta*}$	2.56 $\pm$ 1.12 $^{\Delta*}$	0.60 $\pm$ 0.09 $^{\Delta*}$	189.28 $\pm$ 1.93 $^{\Delta*}$

注:组内与治疗前比较, $^{\Delta}P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $^*P < 0.01$

运动在降低糖尿病大鼠血糖的同时,可使肝细胞和骨骼肌细胞膜胰岛素受体的特异性结合率增加,改善机体对胰岛素及瘦素的敏感性。

2. 运动对高血压的影响。本研究观察到,运动可降低 2 型 DN 患者的血压,与国内、外研究结果一致^[16]。关于运动锻炼的降压机制,许多学者从不同角度做了研究,认为可能与其降低交感神经的紧张性,影响血管的顺应性,提高机体血浆前列腺素 E 的水平,改善糖代谢、钠代谢及脂肪代谢的因素有关。

3. 运动对肝及血脂的影响。肝是脂代谢的重要器官,脂肪酸氧化、甘油转换、脂质合成、脂蛋白代谢和胆固醇排泄都在其中进行,因而,血脂和脂蛋白的任何变化都与肝脏的功能密不可分。有文献报道^[17],大鼠游泳训练后血清 TG、VLDL 明显降低,促进了脂蛋白代谢,显著减轻了肝脂变的程度。另有研究报道,高脂血症患者血及肝、肾组织丙二醛(MDA)明显升高,超氧化物歧化酶(SOD)显著下降。而有氧运动可提高动物及人体 SOD 水平,降低 MDA 水平,对肝脏有保护作用。

4. 运动对肾及蛋白尿的影响。本研究提示,运动疗法可减轻 DN 患者蛋白尿,其机制尚不清楚。有人发现^[4],高脂血症大鼠肾小管内有大量蛋白管型,而运动锻炼可使之减少。血脂,尤其是 Lp(a)与肾脏疾病的关系近年逐渐受到重视。Lp(a)具有抗纤溶及参与脂肪代谢的特性,血清 Lp(a)升高是动脉粥样硬化发生和发展的独立危险因素。有研究发现 2 型 DN 患者出现血清 Lp(a)水平显著增高,与 UAER 呈正相关^[18]。2 型 DN 中 Lp(a)代谢异常与肾脏损害互为不利因素,一方面,肾功能不全时,Lp(a)排泄减少,造成体内蓄积;另一方面,高水平的 Lp(a)可造成肾小球毛细血管的栓塞,刺激系膜细胞增殖、基质增生,并与肾小球基底膜结合,发生氧化修饰及被巨噬细胞吞噬,使脂质沉积,形成蛋白尿。研究表明,长期低强度运动可明显提高动物体内的氮储备和血清蛋白水平,使血脂下降,减轻肝、肾组织的病理学变化^[4,17-19];另外,运动锻炼降低血压的作用可减缓长期高血压对肾脏的损害作用。

综上所述,笔者认为,运动疗法对于 2 型 DN 的作用在于:①可大量消耗体内脂肪,提高胰岛素受体敏感性,减轻胰岛素抵抗;②可增加迷走神经张力,使血中内皮素水平下降,缓解肾小动脉痉挛;③在运动过程中改善血液循环和糖、脂肪、蛋白质的代谢,使外周阻力下降,降低血压;④通过适量运动改善血液流变性,减少脂质在肾内沉积,从而改善肾功能,减少蛋白尿。

本研究初步观察了运动疗法对 2 型 DN 患者血压、Lp(a)及 UAER 的影响,至于最佳运动量及其作用机制,仍值得进一步研究。

参 考 文 献

- 1 刘志红,黎磊石.探索糖尿病肾病防治新途径.肾脏病与透析肾移植杂志,2002,11:1-2.
- 2 Arroll B, Beaglehole R. Exercise for hypertension. Lancet, 1993, 341: 1248-1249.
- 3 Radaelli A, Piepoli M, Adamopoulos S, et al. Effects of mild physical activity, a tenolol and the combination on ambulatory blood pressure in hypertensive subject. J Hypertens, 1992, 10: 1297.
- 4 黄力平,宋光耀,李伟,等.有氧运动对饮食性高脂血症大鼠肝肾组织的影响.中华物理医学与康复杂志,2001,23:265-267.
- 5 叶任高,主编.内科学.第 5 版.北京:人民卫生出版社,2001. 807-813.
- 6 Saltiel AR. The molecular and physiological basis of insulin resistance: emerging implications for metabolic and cardiovascular disease. J Clin Invest, 2000, 106: 163.
- 7 Kadowaki T. Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models. J Clin Invest, 2000, 106: 459.
- 8 Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest, 2000, 106: 453.
- 9 Landsberg L. Insulin resistance and hypertension. Clin Exp Hypertens, 1999, 21: 885.
- 10 Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. Am J Physiol Renal Physiol, 2000, 278: 817.
- 11 刘志红.胰岛素抵抗在糖尿病肾病发病中的作用.中国实用内科杂志, 2002, 22: 519-521.
- 12 杨晓冰,吴毅,李益明,等.运动对糖尿病大鼠骨骼肌细胞葡萄糖载体 4 转位机制的影响.中华物理医学与康复杂志, 1999, 21: 214-215.
- 13 吴毅,杨晓冰,李益明,等.运动增加糖尿病大鼠葡萄糖载体蛋白含量及基因表达的研究.中华医学杂志, 2000, 80: 172-174.
- 14 孙莉敏,胡永善,吴毅,等.运动对糖尿病大鼠血清瘦素水平的影响.中华物理医学与康复杂志, 2001, 23: 261-264.
- 15 丛琳,陈吉棣.运动对糖尿病大鼠糖代谢和胰岛素分泌及受体功能的影响.中国运动医学杂志, 2001, 20: 144-146.
- 16 金其贯.高血压病运动疗法的进展.中国康复医学杂志, 2000, 15: 123-125.
- 17 Ichikawa M, Fujita Y, Ebisawa H, et al. Effects of long-term, light exercise under restricted feeding on age-related changes in physiological and metabolic variables in male Wistar rats. Mech Aging Dev, 2000, 113: 23-35.
- 18 张雯伊,田浩明,梁彦忠.2 型糖尿病患者血清脂蛋白(a)水平变化及其意义.中华内分泌代谢杂志, 1999, 15: 198-200.
- 19 姚素芬,段南宁,宋广斗,等.运动锻炼对高血压患者血压及一氧化氮的影响.中华理疗杂志, 2001, 24: 79-81.

(收稿日期:2003-06-25)

(本文编辑:吴倩)

本刊随时恭候广大读者、作者就如何办好刊物提出批评与建议