

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.15.009

## 运动训练联合药物治疗对 2 型糖尿病心脏自主神经病变的影响研究\*

翁雪燕,陈绵雄,林 慧

(海南省海口市人民医院内分泌科 570208)

**[摘要]** **目的** 探讨运动对 2 型糖尿病患者心脏自主神经病变(CAN)的影响及心率恢复(HRR)的相关危险因素。**方法** 选取确诊为 2 型糖尿病患者 105 例为研究对象,所有患者治疗前、后均行口服葡萄糖耐量试验和活动平板试验,分析导致 HRR 异常的相关危险因素。根据不同的治疗方案,将 HRR 异常分为普通治疗组和强化治疗组,普通治疗组应用二甲双胍辅并控制饮食,强化治疗组在此基础上接受轻度强化运动训练,对比两组患者治疗前、后的临床生化指标和 HRR 的变化情况。**结果** 异常 HRR 与空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、静息心率、最大心率及收缩压(SBP)呈明显相关( $P < 0.05$ )。经过 2 个月的轻度强化运动训练后,普通治疗组和强化治疗组患者的 FBG、HbA1c 及静息心率较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),HRR 明显增加;与普通治疗组治疗后相比,强化治疗组治疗后的 FBG、HbA1c、静息心率明显下降,HRR 明显增加( $P < 0.05$ )。**结论** FBG、HbA1c、静息心率是影响 2 型糖尿病患者 HRR 异常重要的危险因素,轻度强化运动训练能够降低血糖水平,增加 HRR,进而有效地改善 CAN。

**[关键词]** 糖尿病,2 型;心脏自主神经;心律恢复;运动训练**[中图分类号]** R587.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)15-2007-04

Study on effect of exercise training combined with drugs on cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus\*

WENG Xueyan, CHEN Mianxiong, LIN Hui

(Department of Endocrinology, Haikou Municipal People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of exercise on the cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and related risk factors of heart rate recover (HRR). **Methods** One hundred and five patients with definitely diagnosed T2DM were selected as the research subjects. All patients underwent the oral glucose tolerance test and treadmill exercise test before and after treatment. The related risk factors leading to abnormal HRR were analyzed. Abnormal HRR was divided into the general therapy group (GT) and the intensive therapy group (IT) according to different treatment schemes. The GT group used metformin and diet control, whereas on this basis the IT group accepted the mild enhancement exercise training. The clinical biochemical indicators and HRR change before and after treatment were compared between the two groups. **Results** Abnormal HRR had significant correlation with FBG, HbA1c, resting heart rate, maximal heart rate and systolic blood pressure (SBP) ( $P < 0.05$ ). After two-month mild enhancement exercise training, FBG, HbA1c and resting heart rate in the GT group and IT group were significantly decreased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), while HRR was significantly increased; compared with those after treatment in the GT group, the FBG, HbA1c levels and resting heart rate in the IT group were significantly decreased, while HRR was significantly increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** FBG, HbA1c and resting heart rate are the important risk factors for abnormal HRR in T2DM patients, mild enhancement exercise training could reduce blood glucose level and increases HRR, thus effectively improve cardiac autonomic neuropathy.

**[Key words]** diabetes, type 2; cardiovascular autonomic neuropathy; heart rate recover; exercise training

心脏自主神经病变(CAN)是糖尿病患者常见的慢性并发症,常与体位性低血压、持续性心动过速、无症状性心肌梗死,甚至缺血性脑卒中等相关<sup>[1-2]</sup>。由于

临床上 CAN 起病隐匿,且与糖尿病类型、病程无关,长时间无临床症状,故容易被患者和医生所忽视,可导致心肌梗死、恶性心律失常、心脏性猝死等严重的

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660701);海南省卫生计生行业科研项目(16A200094)。 作者简介:翁雪燕(1972-),副主任医师,本科,主要从事糖尿病及其并发症的研究。

并发症<sup>[3]</sup>。

根据 2010 年美国糖尿病协会推荐,心率变异性是评估糖尿病 CAN 具有临床诊断、临床研究、临床终点价值的方法。近年来研究表明用于评估心率变异性的指标——心率恢复(heart rate recover, HRR)是评估糖尿病患者发生心血管疾病事件和全因死亡率的最佳预测指标,且独立于其他心血管危险因素<sup>[4]</sup>,活动平板试验后 24 h 内心率变异情况可用于评估 HRR<sup>[5]</sup>。本研究通过分析影响 2 型糖尿病患者活动平板试验后 HRR 情况的相关危险因素,进一步探究轻度强化运动训练联合药物治疗对患者 CAN 的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 8 月至 2016 年 8 月于本院住院的 2 型糖尿病患者 105 例为研究对象,平均年龄(53±7)岁。所有患者均符合 1999 年 WHO 的糖尿病诊断标准。纳入标准:新近诊断的糖尿病患者,病程小于 2 年;血、尿常规检查提示肝肾功能正常;胸片和超声心动图检查结果均正常;眼底检查提示视网膜正常;无严重的心脑血管合并症;未服用影响心率的药物;无全身性疾病等。本研究经医院伦理委员会批准(SC20160006),所有患者均签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 血样本检测** 所有患者均进行 75 g 口服葡萄糖耐量测试以明确诊断 2 型糖尿病,肘前静脉抽血检测血糖水平。应用葡萄糖己糖激酶法和放射免疫测定试剂盒分别测量患者的血浆葡萄糖浓度和胰岛素浓度。同时,实验室生化检查测定三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)。

**1.2.2 活动平板试验** 在湿度 50%~55%,温度 24~25℃ 的房间,所有研究对象接受活动平板试验(TN210,美国),测试期间嘱所有患者尽力运动,同步监测心电图和心率。平板运动期间如果患者自身要求停止或出现收缩压比基线水平下降 10 mm Hg、神经系统症状、灌注不良症状或心电图提示出现心肌缺血或心律失常等则需立即终止运动。记录患者的收缩压、静息心率、最大心率、运动时间及运动距离。HRR 异常的判断标准是运动后第 1 分钟 HRR<18 次/分钟,运动后第 2 分钟 HRR<42 次/分钟。

根据活动平板试验后 HRR 情况分为正常 HRR 组(43 例)和异常 HRR 组(62 例)。其中异常 HRR 组进一步分为普通治疗组(34 例)和强化治疗组(28 例)。普通治疗组患者应用二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023370)治疗,给药量为每次 500 mg,口服,每天 3 次,并辅以合理膳食;强化治疗组在普通治疗组基础上需接受为期 2 个月的轻度强化运动训练。

**1.2.3 轻度强化运动训练方案** 由于所纳入患者病

程小于 2 年,且无严重合并症,故能够接受本试验的轻度强化运动训练。训练时间方案分为两个阶段进行:第一阶段,患者在最初 4 周接受院内专业的康复指导训练,掌握运动过程和运动要点;第二阶段,以家庭为单位进行监督训练。运动训练内容包括:5 min 热身,20 min 抗阻力训练,10 min 有氧运动。每周 2~3 次,为期 2 个月。运动训练前、后均需行活动平板试验,记录患者 HRR 变化情况。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用独立 *t* 检验或配对 *t* 检验,Pearson 相关分析影响 HRR 异常的危险因素,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般临床资料** 正常 HRR 组在年龄、性别、SBP、TG、LDL 上与异常 HRR 组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),FBG、HbA1c、静息心率差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 正常 HRR 组和异常 HRR 组的一般临床资料

项目	正常 HRR 组 (n=43)	异常 HRR 组 (n=62)	P
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	51.70±4.69	54.98±8.53	0.287
男[n(%)]	26(60.5)	39(62.9)	0.064
SBP( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)	132.85±17.34	129.32±15.24	0.252
TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.23±1.58	2.77±2.81	0.487
LDL( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.52±1.68	3.11±1.09	0.198
FBG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	7.06±1.43	8.89±1.85	0.009
HbA1c( $\bar{x}\pm s$ ,%)	6.36±1.22	7.87±1.46	0.028
静息心率( $\bar{x}\pm s$ ,次/分钟)	77.43±8.89	89.27±10.98	0.004
最大心率( $\bar{x}\pm s$ ,次/分钟)	137.43±23.44	129.89±20.03	0.362
HRR( $\bar{x}\pm s$ ,次/分钟)	31.22±8.65	15.89±5.43	0.000

SBP:收缩压;FBG:空腹血糖;HbA1c:糖化血红蛋白

**2.2 Pearson 相关分析** FBG、HbA1c、静息心率、最大心率及 SBP 与 HRR 异常呈明显相关( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 Pearson 相关法分析影响异常 HRR 的危险因素

协变量	年龄	SBP	FBG	HbA1c	静息心率	最大心率	TG
<i>r</i>	-0.081	-0.387	-0.205	-0.217	-0.269	0.280	-0.147
<i>P</i>	0.135	<0.01	0.034	0.024	<0.01	<0.01	0.089

**2.3 普通治疗组和强化治疗组治疗前、后临床资料比较** 强化治疗组所有参与者均坚持完成轻度强化运动训练,且运动训练中并未出现心绞痛、头痛、心肌梗死等并发症。两组治疗后的 FBG、HbA1c 及静息心率均较治疗前明显下降,HRR 较治疗前明显增加( $P<0.05$ ),见表 3。强化治疗组治疗后 FBG、HbA1c、静息心率较普通治疗组治疗后明显下降,而 HRR 明显增加( $P<0.05$ )。

表 3 普通治疗组与强化治疗组治疗前、后临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	普通治疗组(n=34)		强化治疗组(n=28)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FBG(mmol/L)	7.39±0.95	6.84±0.74 <sup>a</sup>	7.06±1.04	5.79±0.82 <sup>ab</sup>
HbA1c(%)	6.98±1.60	6.01±1.14 <sup>a</sup>	6.71±1.04	5.22±0.74 <sup>ab</sup>
FIN(mmol/L)	13.22±4.07	12.98±3.66	13.05±4.36	10.96±2.50 <sup>a</sup>
SBP(mm Hg)	131.06±11.95	128.75±10.46	129.54±10.09	117.60±9.65 <sup>a</sup>
TG(mmol/L)	2.79±1.47	2.66±1.29	2.63±0.98	2.29±0.54
LDL(mmol/L)	3.59±1.44	3.37±1.06	3.71±1.59	2.90±1.02 <sup>a</sup>
静息心率(次/分钟)	88.47±9.18	81.96±8.75 <sup>a</sup>	85.04±10.20	75.66±6.97 <sup>ab</sup>
最大心率(次/分钟)	138.05±10.54	134.92±11.43	144.64±9.77	131.88±11.37 <sup>a</sup>
HRR(次/分钟)	11.05±4.66	15.40±5.09 <sup>a</sup>	13.40±3.29	18.78±5.71 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与治疗前比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与普通治疗组治疗后比较

### 3 讨 论

心血管疾病是糖尿病患者致死、致残的首要原因,尤其当合并心脏自主神经病变时,会导致无症状性心肌梗死、猝死等严重的并发症<sup>[2]</sup>。活动平板试验是冠状动脉疾病诊断和风险评估的重要方法,心率的改变是运动试验的主要检测指标。运动后 HRR 与心率变异性、压力反射敏感性等指标相似,能反映心脏自主神经功能的改变;而 HRR 近年来应用范围广泛,涉及心血管疾病、糖尿病、代谢综合症、风湿免疫性疾病及慢性阻塞性肺疾病等多个系统疾病,此外由于其无创、客观、定量、实时等优点被美国糖尿病协会、北美起搏电生理学会及我国中华心血管病杂志编委会推荐为糖尿病心脏自主神经病变早期诊断、评估预后及治疗效果的有效方法<sup>[6-7]</sup>。

近年来,许多研究证实异常 HRR 在 CAN 诊断和评估中具有重要的临床应用价值,是预测糖尿病患者因 CAN 死亡的独立危险因素<sup>[8]</sup>。本研究发现糖尿病患者的 FBG、HbA1c、静息心率、最大心率、SBP 是导致 HRR 异常的危险因素,与 BATHULA 等<sup>[9]</sup>研究相一致。这可能因为升高的血糖、血压会引起体内代谢紊乱,损伤神经内皮导致神经内膜血流降低,神经缺血、缺氧;同时,微循环紊乱也会导致神经营养因子合成障碍,从而影响血管内皮和神经元的功能<sup>[10-11]</sup>,进而引起心率控制异常和血流动力学改变。此外,由于迷走神经和交感神经对心率起调控作用,迷走神经活性减少、交感神经活性增加也会导致静息心率与最大心率明显增高。

研究发现运动不仅能降低糖尿病患者心血管疾病发病率,还能够改善并延缓疾病进展,减少并发症的发生,提高患者的生活质量<sup>[12-13]</sup>。本研究结果发现,运动后强化治疗组患者的 HRR 较普通治疗组增加明显,表明糖尿病患者进行为期 2 个月的轻度强化运动训练有助于降低血糖水平,改善心脏自主神经系统的活性。CARNETHON 等<sup>[14]</sup>研究发现饮食和运

动方式的改变能够降低 25% 的自主神经失调的风险,进而改善 HRR 异常。近年来,越来越多研究发现运动康复训练有助于改善 2 型糖尿病患者的远期预后,减少心血管疾病并发症。这是因为长期运动可提高迷走神经张力,协调交感神经及副交感神经功能平衡<sup>[15-16]</sup>,从分子学角度上解释为有氧运动能够改善静息状态下神经交感和迷走神经递质合成与储备能力,使二者之间的“协同与对抗”关系达到新的平衡<sup>[17]</sup>。

然而,运动训练改善 CAN 的具体机制仍不清楚。笔者推测可能原因:本研究中运动训练能够有效降低患者 FBG、HbA1c 水平,而 FBG 和 HbA1c 是 HRR 异常的主要危险因素,故运动训练能够降低并维持患者血糖在理想水平,有助于病情延缓,改善心脏自主神经功能。此外,由于运动本身也可增加迷走神经活性、降低交感神经张力,有利于心脏自主神经功能的恢复。

本研究存在一定的局限性。样本量相对较小,需要更大样本量的前瞻性研究以证实本研究的结果。其次,由于强化治疗组患者后期运动以家庭式运动训练为主,故患者之间的运动强度、间歇和时间可能会有轻微的差异性。此外,由于运动训练时间仅为 2 个月,未能观察运动训练改善糖尿病心脏自主神经病变的长期效益。

本研究发现 2 型糖尿病患者的 FBG、HbA1c、静息心率、最大心率、SBP 是导致异常 HRR 的危险因素。轻度强化运动训练协同药物治疗有助于降低血糖、稳定血糖水平,增加运动训练后 HRR,从而改善糖尿病患者 CAN。

### 参考文献

- [1] KO S H, SONG K H, PARK S A, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 7-year follow-up study[J]. Diabet Med, 2008, 25(10): 1171-1177.
- [2] CARNETHON M R, JACOBS D J, SIDNEY S, et al. In-

fluence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes; the CARDIA study[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(11): 3035-3041.

- [3] 张业. 2 型糖尿病患者血糖波动与心脏自主神经病变相关性研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(5): 912-914.
- [4] MORSHEDI-MEIBODI A, LARSON M G, LEVY D, et al. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study)[J]. *Am J Cardiol*, 2002(90): 848-852.
- [5] MYERS J, TAN S Y, ABELLA J, et al. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14(2): 215-221.
- [6] TESFAYE S, BOULTON A J, DYCK P J, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
- [7] 孙瑞龙, 吴宁, 杨世豪. 心率变异性检测临床应用的建议[J]. *中华心血管病杂志*, 1998, 26(4): 252-255.
- [8] SPALLONE V, BELLAVERE F, SCIONTI L, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy[J]. *Nutr Meta Card Dis*, 2011, 21(1): 69-78.
- [9] BATHULA R, HUGHES A D, PANERAI R, et al. Indian asians have poorer cardiovascular autonomic function than europeans; this is due to greater hyperglycaemia and May contribute to their greater risk of heart disease[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(10): 2120-2128.
- [10] HOELDTKE R D, BRYNER K D, MCNEILL D R, et al. Nitrosative stress, uric acid, and peripheral nerve function

in early type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2817-2825.

- [11] NONAKA A, SHIOTANI H, KITANO K, et al. Determinants of heart rate recovery in patients with suspected coronary artery disease[J]. *Kobe J Med Sci*, 2007, 53(3): 93-98.
- [12] RIBEIRO F, ALVES A J, TEIXEIRA M A, et al. Exercise training enhances autonomic function after acute myocardial infarction: A randomized controlled study[J]. *Rev Portuguesa Card*, 2012, 31(2): 135-141.
- [13] MYERS J, HADLEY D, OSWALD U, et al. Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(6): 1056-1063.
- [14] CARNETHON M R, PRINEAS R J, TEMPROSA M, et al. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the diabetes prevention program[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(4): 914-919.
- [15] 莫轶, 刘宇田, 陈青萍, 等. 个体化运动处方对 2 型糖尿病患者心率变异的影响[J]. *中国临床新医学*, 2011, 4(10): 923-925.
- [16] MAIORANA A, O'DRISCOLL G, GOODMAN C, et al. Combined aerobic and resistance exercise improves glycaemic control and fitness in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 56(2): 115-123.
- [17] 李惠秀, 曹文富. 糖尿病肾病发病机制及治疗进展[J]. *重庆医学*, 2013, 42(21): 2545-2547, 2568.

(收稿日期: 2018-01-04 修回日期: 2018-03-10)

(上接第 2006 页)

et al. Zinc alpha 2-glycoprotein; a multi-disciplinary protein[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(6): 892-906.

- [4] NURKALEM Z, HASDEMIR H, ERGELEN M, et al. The relationship between glucose tolerance and severity of coronary artery disease using the Gensini score[J]. *Angiology*, 2010, 61(8): 751-755.
- [5] 官兵, 吴东垣, 王丽岩, 等. 颈动脉粥样硬化与冠心病严重程度的相关性[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(4): 601-603.
- [6] 梁远仲, 吴丽霞, 唐太松, 等. 64 排 128 层容积 CT 冠状动脉成像对冠心病诊断的价值[J]. *现代医用影像学*, 2015, 24(6): 929-932.
- [7] 刘瑞, 杨刚毅, 李姝, 等. 锌  $\alpha$ 2 糖蛋白与脂联素在不同糖耐量人群的关联性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(4): 278-281.
- [8] YANG R F, LIU X Y, LIN Z, et al. Correlation study on waist circumference- triglyceride (WT) index and coronary artery scores in patients with coronary heart disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(1): 113-118.

- [9] MANDVIWALA T, KHALID U, DESWAL A. Obesity and cardiovascular disease; a risk factor or a risk marker? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(5): 1-10.

- [10] LI X, GUO Y, ZHU C, et al. Relationship of high-density lipoprotein cholesterol with periprocedural myocardial injury following elective percutaneous coronary intervention in patients with low-density lipoprotein cholesterol below 70 mg/dL[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(1): e001412.
- [11] TRAN-DINH A, DIALLO D, DELBOSC S, et al. HDL and endothelial protection[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(3): 493-511.
- [12] SIMENTAL-MENDA L E, RODRIGUEZ-MORN M, GUERRERO-ROMERO F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2008, 6(4): 299-304.
- [13] 颜虹. *医学统计学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 221-222.

(收稿日期: 2017-11-08 修回日期: 2018-01-16)