

网络出版时间:2023-10-09 15:49:54 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20230929.1227.009

低温下有氧运动干预对糖尿病肾病肾脏代谢和短期预后的影响

王琳琳¹,李志鹏²,刘翠兰¹,韩小丽¹,郭宝珠¹,刘 华¹,刘圣君¹

摘要 **目的** 探究低温下有氧运动干预对糖尿病肾病肾脏代谢和短期预后的影响。**方法** ① 32只糖尿病肾病小鼠随机分为模型组、低温组、运动组和低温运动组,另择8只为正常组。运动组和低温运动组分别在室温和低温环境下给予为期8周的跑台运动干预,低温组仅给予低温环境干预。用生化分析仪检测空腹血糖(FBG)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)和24h尿蛋白水平;苏木精-伊红(HE)法观察肾脏病变情况;蛋白质免疫印迹法检测肾组织中核因子E2相关因子2(NRF2)和血红素氧合酶1(HO-1)水平。② 前瞻性入组194例糖尿病肾病患者。根据低温下有氧运动干预频次将患者分为运动组(1次/周, $n=35$)、运动组(≥ 2 次/周, $n=47$)和对照组(0次/周, $n=112$)。比较3组的Scr、BUN、尿酸(UA)、尿蛋白/肌酐比值(UACR)和估算的肾小球滤过率(eGFR)水平。用Kaplan-Meier和COX回归分析低温下有氧运动干预与短期预后的关系。**结果** ① 与正常组比较,模型组的FBG、Scr、BUN、24h尿蛋白和肾脏损伤评分均升高,NRF2和HO-1水平均降低($P < 0.05$)。与模型组比较,运动组和低温运动组的FBG、Scr、BUN、24h尿蛋白和肾脏损伤评分均降低,NRF2和HO-1水平均升高($P < 0.05$)。与低温组和运动组比较,低温运动组的FBG、Scr、BUN、24h尿蛋白和肾脏损伤评分均降低,NRF2和HO-1水平均升高($P < 0.05$)。② 低温有氧运动干预后,运动组(1次/周)和运动组(≥ 2 次/周)的Scr、BUN和UACR水平均低于对照组,eGFR水平均高于对照组($P < 0.05$)。运动组(≥ 2 次/周)的累积预后不良发生率为2.13%(1/47),低于运动组[1次/周,11.43%(4/35)]和对照组[16.07%(18/112)], $P < 0.05$]。COX回归分析结果显示运动干预 ≥ 2 次/周($HR = 0.123, 95\% CI: 0.016 \sim 0.925$)较不干预可降低糖尿病肾病患者短期预后不良发生风险。**结论** 低温下有氧运动干预可纠正糖尿病肾病肾脏代谢异常,保护肾脏组织,降低短期预后不良发生风险,其机制可能与上调NRF2/HO-1轴表达有关。

关键词 糖尿病肾病;低温;有氧运动;肾脏代谢;短期预后
中图分类号 R 587.2;R 692.9

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)11-1859-07
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.11.010

糖尿病肾病是糖尿病常见的慢性并发症之一,其特征为白蛋白尿排泄持续性增加,随病程进展,会发展为终末期肾病。据调查^[1]显示,2017年中国成年人群糖尿病的患病率为12.8%,近年来其发病率持续增加,糖尿病肾病发病率也随之增加^[2]。因此,加强糖尿病肾病的防治有着重要意义。既往已有多项研究^[3-5]报道长期、规律的有氧运动干预可改善糖尿病肾病患者的糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗,在一定程度上抑制肾脏损伤。低温下有氧运动干预可改善慢性肾脏病3期患者肾功能,降低肾脏预后不良事件发生率^[6],但关于其机制鲜有报道。此外,对于糖尿病肾病,低温下有氧运动干预的效果及短期预后效应也鲜有研究报道。该研究在低温下进行有氧运动干预,探究其对糖尿病肾病小鼠和患者肾脏代谢的影响及短期预后效应,以期在低温下有氧运动治疗糖尿病肾病提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 动物 40只SPF级雄性DBA/2J小鼠,6~8周龄,体质量20~22g,购自河北北方学院实验动物中心[许可证号SYXK(冀)2019-004],室温22~24℃,相对湿度40%~50%,适应性饲养1周。该研究获该学院实验动物福利伦理审查委员会批准(批准号:HBNU20200130022092)。

1.1.2 病例资料 前瞻性入组河北北方学院附属第一医院2020年6—11月的194例糖尿病肾病患者。纳入标准:①有糖尿病史,且满足以下任意一条:随机尿白蛋白/肌酐比值(urine albumin/creatinine ratio, UACR) ≥ 30 mg/g或随机尿白蛋白排泄率 ≥ 30 mg/24h,且此后3~6个月的3次检查中2次达到或超过临界值;估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 ml/(min

2023-04-11 接收

基金项目:河北省科学技术厅技术创新引导计划项目(编号:20477705D)

作者单位:¹河北北方学院附属第一医院肾内科,张家口 075000²河北北方学院基础医学院,张家口 075000

作者简介:王琳琳,女,副主任医师;

刘圣君,女,主任医师,责任作者,E-mail: shennei_zjk01@163.com

· 1.73 m²)3 个月以上;病理改变符合糖尿病肾病;
② 糖尿病肾病 G3A3 期;③ 年龄 > 18 岁。排除标准:① 既往有自身免疫性疾病或恶性肿瘤;② 肢体残疾影响运动;③ 中途退出研究;④ 伴其他原发或继发性肾小球疾病。该研究遵守《赫尔辛基宣言》,获该院医学伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.1.3 主要试剂与仪器 链脲佐菌素、苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司,放射免疫沉淀裂解液、二辛可宁酸试剂及化学底物发光液均购自上海碧云天生物技术有限公司,核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, NRF2)、血红素氧合酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)、三磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体及二抗均购自艾博抗(上海)贸易有限公司,7020 型全自动生化分析仪购自北京日立有限公司, KW-PT 型动物实验跑台机购自南京卡尔文生物科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 糖尿病肾病小鼠模型制备、成模标准、分组及干预方案 采用腹腔注射链脲佐菌素法(40 mg/kg,连续 5 次)构建糖尿病肾病模型^[7]。糖尿病模型成模标准为随机血糖 > 16.7 mmol/L,糖尿病肾病模型成模标准为糖尿病模型成模 4 周后 24 h 尿蛋白 > 30 mg^[7]。40 只小鼠随机分为正常组、模型组、低温组、运动组和低温运动组,每组 8 只。除正常组外均造糖尿病肾病模型,此外,运动组和低温运动组分别在 22~24 ℃ 和 3~5 ℃ 环境下给予为期 8 周的跑台运动干预,每天 1 次,每次 1 h,每周连续 5 d,速度 25 m/min。低温组仅在运动组和低温运动组运动时给予 3~5 ℃ 环境干预。期间未给予药物干预。

1.2.2 糖尿病肾病小鼠生化指标检测 于末次干预后,断尾法收集血液,用生化分析仪检测小鼠的空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和 24 h 尿蛋白水平。

1.2.3 糖尿病肾病小鼠肾脏组织形态观察 断尾后,断头处死小鼠,分离出肾脏组织,用 4% 多聚甲醛固定,石蜡包埋后依次切片、脱蜡、水化和 HE 染色,光学显微镜下观察肾脏病变情况,主要包含肾组织轮廓清晰程度,肾小球和肾小管形态等。每张肾脏病理图像随机选取 3 个非重叠视野,参照文献^[8]进行半定量评分,总分 5 分,评分越高表明肾脏损伤

越严重。

1.2.4 蛋白质免疫印迹法检测糖尿病肾病小鼠肾脏组织中 NRF2 和 HO-1 水平 取 1.2.3 中肾脏组织,用放射免疫沉淀裂解液提取肾脏组织中蛋白,用二辛可宁酸法定量;10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳,电压 120 V 至溴酚蓝跑出胶面,电流 300 mA 转膜 2 h,5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h;一抗(NRF2 和 HO-1 稀释比分别为 1:500 和 1:2 000, GAPDH 稀释比 1:5 000)4 ℃ 孵育过夜;二抗(1:5 000)室温孵育 2 h;化学底物发光液显影。

1.2.5 受试者分组及干预方案 根据患者自身情况给予降糖、降压及纠正脂代谢紊乱等基础治疗,此外,在不改变原有生活习惯的情况下,遵循患者个人意愿,根据低温有氧运动干预频次将患者分为运动组(1 次/周)、运动组(≥ 2 次/周)和对照组(0 次/周)。运动组于 2020 年 12 月—2021 年 3 月行低温有氧运动干预,运动方式为滑冰,运动前进行 15 min 热身,然后运动 1 h,受试者根据自身情况调整速度和强度,每周至少 1 次,干预 4 个月。

1.2.6 受试者信息收集 收集年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、糖尿病病程、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、冠心病史、高血压史、是否应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、二甲双胍和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)类药物、干预前后的 Scr、BUN、尿酸(uric acid, UA)、UACR 和 eGFR 等信息。

1.2.7 受试者随访 于低温有氧运动干预结束后用电话和复诊方式随访 1 年,每 1~3 月随访 1 次,将 Scr 水平翻倍、进展为糖尿病肾病 G4 期或发生不良心脑血管事件(包含急性冠脉综合征、心力衰竭、靶血管血运重建及缺血性脑卒中等)定义为预后不良^[9]。

1.3 统计学处理 研究数据用 SPSS 23.0 软件进行分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较用配对样本 *t* 检验;3 组及以上比较用 *F*(方差齐)或 Welch *F*(方差不齐)检验,组间比较用 Tukey(方差齐)或 Games-Howell(方差不齐)检验。非正态分布的计量资料用 *M*(*Q*₁, *Q*₃)表示,3 组间比较用 Kruskal-Wallis 检验,组内比较用 Wilcoxon 检验。计数资料用 *n*(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。用 Kaplan-Meier、Log-Rank 和 COX 回归分析低温下有氧运

动干预与受试者短期预后的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病肾病小鼠的 FBG、Scr、BUN 和 24 h 尿蛋白水平 与正常组比较,模型组的 FBG、Scr、BUN 和 24 h 尿蛋白水平均升高($P < 0.05$)。与模型组比较,运动组和低温运动组的 FBG、Scr、BUN 和 24 h 尿蛋白水平均降低($P < 0.05$)。与低温组和运动组比较,低温运动组的 FBG、Scr、BUN 和 24 h 尿蛋白水平均降低($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 糖尿病肾病小鼠的肾脏病变情况 正常组的组织轮廓清晰,肾小球、肾小管形态规则。与正常组比较,模型组的肾小球肥大,肾小管上皮细胞存在不同程度的坏死,细胞排列混乱。与模型组比较,运动组和低温运动组的组织形态均有不同程度改善。与低温组和运动组比较,低温运动组的肾小球肥大和肾小管扩张程度均减轻。见图 1。正常组、模型组、低温组、运动组和低温运动组的肾脏损伤评分[0 分、(4.13 ± 0.84) 分、(4.00 ± 0.93) 分、(2.75 ± 0.46) 分和 (1.25 ± 0.46) 分]差异有统计学意义($F = 28.988, P < 0.001$)。与正常组比较,模型组的肾脏损伤评分升高($P < 0.05$)。与模型组比较,运动组和低温运动组的肾脏损伤评分均降低($P < 0.05$)。与低温组和运动组比较,低温运动组的肾脏损伤评分降低($P < 0.05$)。

2.3 糖尿病肾病小鼠的 NRF2 和 HO-1 水平比较

正常组、模型组、低温组、运动组和低温运动组的 NRF2 (1.00 ± 0.03、0.35 ± 0.01、0.32 ± 0.05、1.42 ± 0.05 和 1.84 ± 0.07) 和 HO-1 (1.00 ± 0.03、0.56 ± 0.01、0.49 ± 0.05、1.15 ± 0.04 和 1.40 ± 0.04) 水平差异均有统计学意义 (Welch $F = 2\ 642.449$ 、 $1\ 093.935$, 均 $P < 0.001$)。与正常组比较,模型组的 NRF2 和 HO-1 水平均降低($P < 0.05$)。与模型组比较,低温组的 HO-1 水平降低,运动组和低温运动组的 NRF2 和 HO-1 水平均升高($P < 0.05$)。与低温组或运动组比较,低温运动组的 NRF2 和 HO-1 水平均升高($P < 0.05$)。见图 2。

2.4 糖尿病肾病患者的临床资料 运动组(1 次/周)、运动组(≥2 次/周)和对照组的年龄、性别构成、BMI、吸烟史、糖尿病病程、HbA1c、冠心病占比、高血压占比、应用 ACEI/ARB、二甲双胍和 SGLT2i 类药物占比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.5 糖尿病肾病患者的肾功能指标 低温有氧运动干预前,运动组(1 次/周)、运动组(≥2 次/周)和对照组的 Scr、BUN、UA、UACR 和 eGFR 水平差异均无统计学意义。低温有氧运动干预后,运动组(1 次/周)和运动组(≥2 次/周)的 BUN 和 UACR 水平均较干预前降低($P < 0.05$);对照组的 Scr、BUN 和 UACR 水平均较干预前升高($P < 0.05$),eGFR 水平较干预前降低($P < 0.05$);运动组(1 次/周)和运动

表 1 糖尿病肾病小鼠的 FBG、Scr 和 BUN 水平($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	FBG (mmol/L)	Scr (μ mol/L)	BUN (mmol/L)	24 h 尿蛋白 (mg)
正常	4.90 ± 0.39	49.81 ± 6.59	4.94 ± 0.52	14.98 ± 2.12
模型	16.25 ± 1.39*	119.84 ± 26.29*	10.06 ± 0.78*	138.76 ± 12.16*
低温	14.86 ± 1.44*	107.26 ± 10.23*	9.59 ± 0.75*	138.37 ± 16.81*
运动	12.21 ± 2.18* [#] ^{&}	96.24 ± 7.32* [#]	7.54 ± 1.17* [#] ^{&}	88.93 ± 13.63* [#] ^{&}
低温运动	9.69 ± 1.51* [#] ^{&} [△]	77.94 ± 12.69* [#] ^{&} [△]	6.11 ± 0.41* [#] ^{&} [△]	62.43 ± 6.77* [#] ^{&} [△]
Welch F/F	197.052	62.967	64.937	366.391
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与正常组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与低温组比较: & $P < 0.05$; 与运动组比较: △ $P < 0.05$

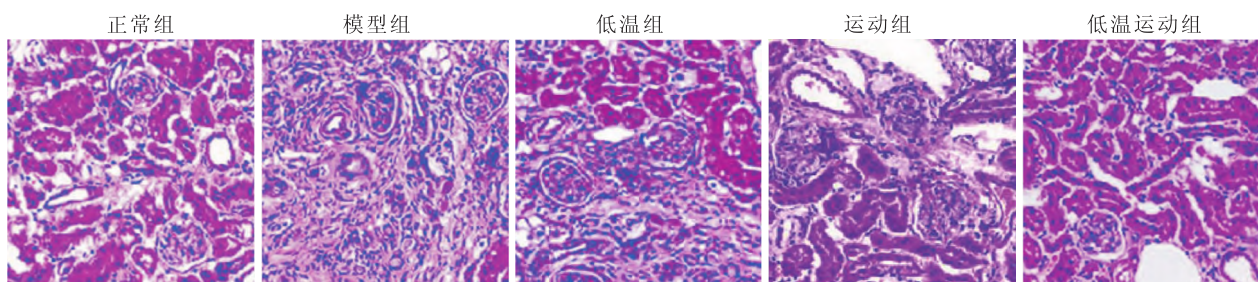


图 1 糖尿病肾病小鼠的肾脏病变情况 HE × 400

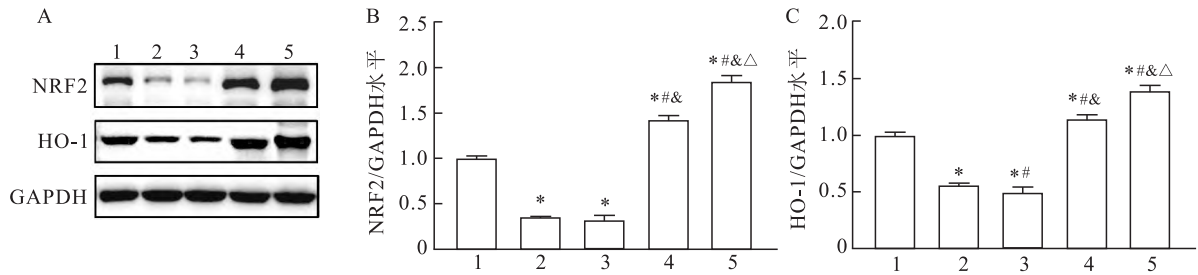


图2 糖尿病肾病小鼠的 NRF2 和 HO-1 水平

A: NRF2 和 HO-1 的蛋白质免疫印记图; B: 各组 NRF2 水平比较; C: 各组 HO-1 水平比较; 1: 正常组; 2: 模型组; 3: 低温组; 4: 运动组; 5: 低温运动组; 与正常组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与低温组比较: & $P < 0.05$; 与运动组比较: $\Delta P < 0.05$

表2 糖尿病肾病患者的临床资料 [$\bar{x} \pm s, n(\%), M(Q_1, Q_3)$]

项目	运动组 (n = 82)		对照组 (n = 112)	F/ χ^2 /Z 值	P 值
	1 次/周 (n = 35)	≥ 2 次/周 (n = 47)			
年龄 (岁)	45.86 \pm 6.23	45.53 \pm 6.37	47.03 \pm 6.46	1.089	0.338
男性	20 (57.14)	26 (55.32)	63 (56.25)	0.028	0.986
BMI (kg/m ²)	25.12 \pm 4.04	25.80 \pm 4.02	25.92 \pm 4.16	0.505	0.604
吸烟史 (年)	17 (48.57)	26 (55.32)	51 (45.54)	1.269	0.530
糖尿病病程 (年)	7 (6, 8)	7 (6, 8)	7 (6, 8)	0.419	0.811
HbA1c	7 (6, 8)	7 (7, 8)	7 (7, 8)	0.497	0.780
冠心病	6 (17.14)	2 (4.26)	13 (11.61)	3.620	0.164
高血压	28 (80.00)	33 (70.21)	82 (73.21)	1.025	0.599
ACEI/ARB	21 (60.00)	24 (51.06)	67 (59.82)	1.131	0.568
二甲双胍	7 (20.00)	11 (23.40)	18 (16.07)	1.237	0.539
SGLT2i	23 (65.71)	32 (68.09)	80 (71.43)	0.478	0.788

表3 糖尿病肾病患者的肾功能指标 [$\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)$]

项目	运动组 (n = 82)		对照组 (n = 112)	F/Z 值	P 值
	1 次/周 (n = 35)	≥ 2 次/周 (n = 47)			
Scr ($\mu\text{mol/L}$)					
干预前	139.59 \pm 26.71	134.13 \pm 25.21	135.68 \pm 29.85	0.393	0.675
干预后	136.84 \pm 30.53*	131.63 \pm 22.27*	150.43 \pm 37.08#	6.251	0.002
BUN (mmol/L)					
干预前	14.16 \pm 1.13	14.01 \pm 1.36	13.77 \pm 1.24	1.515	0.222
干预后	13.34 \pm 1.26*#	13.43 \pm 1.01*#	14.74 \pm 0.99#	39.315	<0.001
UA ($\mu\text{mol/L}$)					
干预前	380.04 \pm 69.29	391.23 \pm 70.14	382.98 \pm 69.47	0.318	0.728
干预后	364.54 \pm 65.28	377.50 \pm 67.25	386.62 \pm 60.64	1.697	0.186
UACR (mg/g)					
干预前	489.92 \pm 86.75	488.51 \pm 72.39	474.82 \pm 79.76	0.770	0.464
干预后	448.57 \pm 76.21*#	452.45 \pm 65.34*#	492.34 \pm 58.03#	10.204	<0.001
eGFR [ml/(min \cdot 1.73 m ²)]					
干预前	46 (40, 52)	49 (42, 52)	50 (41, 54)	1.770	0.413
干预后	48 (45, 52)*	48 (45, 54)*	44 (39, 48)#	27.794	<0.001

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与干预前比较: # $P < 0.05$

组 (≥ 2 次/周) 的 Scr、BUN 和 UACR 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), eGFR 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.6 糖尿病肾病患者的短期预后 运动组中短期预后不良 5 例, 其中进展为糖尿病肾病 G₄ 期 2 例,

并发急性心肌梗死 3 例; 对照组中短期预后不良 18 例, 其中进展为糖尿病肾病 G₄ 期 8 例, 并发不稳定心绞痛 3 例, 急性心肌梗死 7 例。运动组 (≥ 2 次/周) 的累积预后不良发生率为 2.13% (1/47), 低于运动组 [1 次/周, 11.43% (4/35)] 和对照组

[16.07% (18/112)]; Log-Rank $\chi^2 = 6.043$, $P = 0.049$ 。见图3。

COX 回归分析结果显示运动干预1次/周($HR = 0.714$, 95% $CI: 0.242 \sim 2.109$)较不干预并不能降低糖尿病肾病患者短期预后不良发生风险,运动干预 ≥ 2 次/周($HR = 0.123$, 95% $CI: 0.016 \sim 0.925$)较不干预可降低糖尿病肾病患者短期预后不良发生风险。

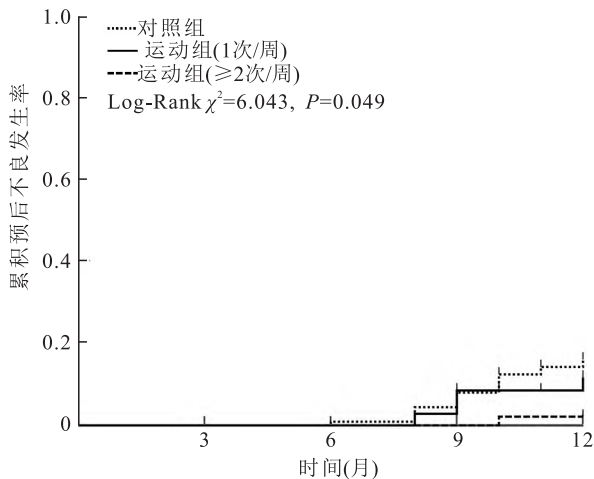


图3 糖尿病肾病患者的预后不良发生情况

3 讨论

糖尿病肾病具有发病率高、治疗费用高、预后差等特点,严重影响着患者的生活质量和生命安全。据报道^[10],全球因糖尿病肾病进展为终末期肾病的患者占30%~50%。在中国,糖尿病肾病已成为中老年人终末期肾病发病的首要原因^[11]。在糖尿病肾病发病早期给予及时、有效的干预,可延缓病情进展,甚至逆转^[12]。目前,临床针对糖尿病肾病的治疗主要依靠药物、透析及肾移植手术等,忽视了运动干预的作用^[13]。该研究主要探究低温下有氧运动干预对糖尿病肾病小鼠和患者肾脏代谢的影响及短期预后效应。

该研究采用腹腔注射链脲佐菌素法构建糖尿病肾病模型,在低温环境下给予有氧运动干预,结果显示模型组的FBG、Scr、BUN和24h尿蛋白水平均升高,运动组和低温运动组的FBG、Scr、BUN和24h尿蛋白水平均降低,此外,低温运动组的FBG、Scr、BUN和24h尿蛋白水平均低于低温组和运动组。上述结果提示低温下有氧运动干预可以降低糖尿病肾病小鼠血糖,纠正肾脏代谢异常,其效果优于单纯低温环境干预和室温下有氧运动干预。此外,肾组

织HE染色结果显示模型组的肾小球肥大,肾小管上皮细胞存在不同程度的坏死,细胞排列混乱,其肾脏损伤评分较正常组升高;运动组和低温运动组的组织形态均有不同程度改善,两组肾脏损伤评分均较模型组降低;低温运动组的肾脏损伤程度低于运动组,其肾脏损伤评分较运动组降低。该结果进一步说明了低温下有氧运动干预对糖尿病肾病小鼠的肾脏保护作用,其效果优于单纯有氧运动干预。

NRF2和HO-1是细胞内抗氧化反应的重要因子,据报道^[14-15],激活NRF2/HO-1信号通路可有效降低因高糖环境所产生的活性氧,抑制氧化应激反应诱导的胰岛素抵抗,延缓糖尿病肾病进展。该研究结果显示模型组的NRF2和HO-1水平均降低,运动组和低温运动组的HO-1和NRF2水平均升高,但低温运动组的NRF2和HO-1水平更高。上述结果提示低温下有氧运动干预可上调肾脏组织中NRF2和HO-1表达,其上调效果优于单纯有氧运动干预。

为阐明低温下有氧运动干预对糖尿病肾病患者的作用,该研究用Scr、BUN、UA、UACR和eGFR作为评价肾功能的指标,结果显示低温下有氧运动干预后,运动组(1次/周)和运动组(≥ 2 次/周)的Scr、BUN和UACR水平均低于对照组,eGFR水平均高于对照组,该结果提示低温有氧运动可降低糖尿病肾病患者Scr、BUN和UACR水平,提高eGFR水平,表明低温有氧运动可改善糖尿病肾病患者肾功能。此外,运动组(≥ 2 次/周)的累积预后不良发生率低于运动组(1次/周)和对照组;COX回归分析结果显示运动干预1次/周较不干预并不能降低糖尿病肾病患者短期预后不良发生风险,运动干预 ≥ 2 次/周较不干预可降低糖尿病肾病患者短期预后不良发生风险。上述结果提示低温下有氧运动干预可改善糖尿病肾病患者短期预后,其原因可能是低温下有氧运动可促进NRF2/HO-1信号通路表达,从而抑制糖尿病肾病患者体内炎症和氧化应激损伤,保护肾功能,改善预后。

综上所述,低温下有氧运动干预可纠正糖尿病肾病肾脏代谢异常,保护肾脏组织,降低短期预后不良发生风险,其机制可能与上调NRF2/HO-1轴表达有关。该研究尚存在一定不足,关于低温下有氧运动与常温下有氧运动对糖尿病肾病患者的肾功能及预后的保护作用未进行比较,下一步将针对上述不足进行补充,为低温下有氧运动的开展提供更多依据。

参考文献

- [1] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.
- [2] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3): 255-304.
- [3] Dong L, Li J, Lian Y, et al. Long-term intensive lifestyle intervention promotes improvement of stage III diabetic nephropathy [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3061-8.
- [4] Cai Z, Yang Y, Zhang J. Effects of physical activity on the progression of diabetic nephropathy: a meta-analysis [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(1): BSR20203624.
- [5] Formigari G P, Dáttilo M N, Varela B, et al. Renal protection induced by physical exercise may be mediated by the irisin/AMPK axis in diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9062.
- [6] 韩小丽, 王加伟, 王琳琳, 等. 冰雪运动对慢性肾脏病3期患者肾脏预后的影响 [J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2021, 10(1): 35-9.
- [7] 刘晓晨, 王改凤, 张社峰. 有氧运动可改善糖尿病肾病模型小鼠肾脏的氧化应激损伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(17): 2712-7.
- [8] 应静, 吴晋, 姚利峰. 川芎嗪对脓毒症急性肾损伤小鼠血管内皮细胞的保护作用 [J]. *浙江医学*, 2021, 43(2): 138-42, 233.
- [9] 郭碧波, 唐琦, 张黎明, 等. 持续质量改进对慢性肾脏病3~4期患者肾功能预后的影响 [J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(1): 6-12.
- [10] Ruiz-Ortega M, Rodrigues-Diez R R, Lavoz C, et al. Special issue "diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment" [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 813.
- [11] Hou J H, Zhu H X, Zhou M L, et al. Changes in the spectrum of kidney diseases: an analysis of 40 759 biopsy-proven cases from 2003 to 2014 in China [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2018, 4(1): 10-9.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [13] 赵楚, 张翠娣. 糖尿病肾病患者运动干预现状及影响因素进展 [J]. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(19): 3113-5.
- [14] Duan Q, Tian L, Feng J, et al. Trametenolic acid ameliorates the progression of diabetic nephropathy in db/db mice via Nrf2/HO-1 and NF- κ B-mediated pathways [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 6151847.
- [15] Ding X, Zhao H, Qiao C. Icaritin protects podocytes from NLRP3 activation by Sesn2-induced mitophagy through the Keap1-Nrf2/HO-1 axis in diabetic nephropathy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154005.

Effect of aerobic exercise intervention at low temperature on renal metabolism and short-term prognosis in diabetic nephropathy

Wang Linlin¹, Li Zhipeng², Liu Cuilan¹, Han Xiaoli¹, Guo Baozhu¹, Liu Hua¹, Liu Shengjun¹

(¹*Dept of Nephrology, The First Hospital Affiliated of Hebei North University, Zhangjiakou 075000;*

²*Basic Medical College, Hebei North College, Zhangjiakou 075000)*

Abstract Objective To investigate the effects of aerobic exercise intervention at low temperature on renal metabolism and short-term prognosis in diabetic nephropathy. **Methods** ① 32 mice with diabetic nephropathy were randomly divided into a model group, a low-temperature group, an exercise group, and a low-temperature exercise group, and another 8 mice were selected as members of the normal group. The exercise group and the low-temperature exercise group were given an 8-week running table exercise intervention at room temperature and low temperature, respectively, while the low-temperature group was only given the low temperature intervention. Fasting blood glucose (FBG), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), and 24 h urine protein levels were measured by a biochemical analyzer; renal lesions were observed by the hematoxylin-eosin (HE) method; and nuclear factor E2-related factor 2 (NRF2) and heme oxygenase 1 (HO-1) levels in renal tissues were measured by Western blot. ② 194 patients with diabetic nephropathy were prospectively enrolled and divided into the exercise group (1 time/week, $n=35$), the exercise group (≥ 2 times/week, $n=47$), and the control group (0 time/week, $n=112$) according to the frequency of aerobic exercise intervention at low temperature. Scr, BUN, uric acid (UA), urinary albumin/creatinine ratio (UACR), and estimated glomerular filtration rate (eGFR) levels were compared in the 3 groups. Kaplan-Meier and COX regression were performed to analyze the relationship between aerobic exercise interventions at low temperature and short-term prognosis. **Results** ① Compared with the normal group, the levels of FBG, Scr, BUN, 24 h urine protein, and the kidney injury score in the model group increased, while the levels of NRF2 and HO-1 in the model group decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the levels

(下转第1871页)

Preparation and characterization of folic acid modified D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate nanomaterials encapsulated with siRNA

Zhu Manman¹, Cheng Yong¹, Rao Peng¹, Zhang Guiyang², Liu Hao³, Xiao Lei⁴, Liu Jiatao^{1,4}

(¹School of Pharmacy, ²School of Basic Medicine, Anhui Medical University, Hefei 230032;

³Dept of Oncology, ⁴Dept of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To construct folate modified D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) nanomaterials (FA-TPGS), which can stably load and effectively release siRNA, and to observe the effects of nanoparticles on the cytotoxicity and spliced X-box binding protein 1 (XBP1s) of mouse leukemia cells of monocyte macrophage (RAW264.7). **Methods** Mixed FA-TPGS and rhodamine B (RhB) labeled XBP1 siRNA solution in a proportion of 5 : 1 and obtained the nano-complex coated with XBP1 siRNA (FT@XBP1). FT@XBP1 nanocarriers were characterized by transmission electron microscope, dynamic light scattering, ultraviolet visible spectrum analysis and/or fluorescence analysis. And the release of siRNA from FA-TPGS nano-carriers was calculated simultaneously. The cell cytotoxicity of FT@XBP1 nanomaterials were detected by scanning electron microscopy (SEM), CCK-8 and flow cytometry. And the inhibited effect of XBP1s of RAW264.7 cells was checked by Western blot. **Results** FA modified TPGS could effectively bind XBP1 siRNA. And the average particle size of FT@XBP1 nanocarriers were (200 \pm 20) nm. The relative release assays showed that acidic environments (pH 5.0) was beneficial for siRNA to release from FT@XBP1. Both CCK-8 and apoptosis assay showed that the effects of FT@XBP1 on the proliferation and apoptosis of RAW264.7 cells were relatively small, and FT@XBP1 could significantly inhibit the expression of XBP1s protein in RAW264.7 ($P < 0.001$). **Conclusion** TPGS nanoparticles modified with folic acid can effectively encapsulate XBP1 siRNA and inhibit XBP1s expression of RAW264.7 cells with good cellular compatibility.

Key words folic acid; D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate; siRNA; macrophages; X-box binding protein 1

(上接第 1864 页)

of FBG, Scr, BUN, 24 h urine protein, and the kidney injury score in the exercise group and the low-temperature exercise group decreased, while the levels of NRF2 and HO-1 in the exercise group and the low-temperature exercise group increased ($P < 0.05$). Compared with the low-temperature group and the exercise group, the levels of FBG, Scr, BUN, 24 h urine protein, and the kidney injury score in the low-temperature exercise group decreased, while the levels of NRF2 and HO-1 in the low-temperature exercise group increased ($P < 0.05$). ② After the aerobic exercise intervention at low temperature, the levels of Scr, BUN, and UACR in the exercise group (1 time/week) and the exercise group (≥ 2 times/week) were lower than those in the control group, and eGFR were higher than that in the control group ($P < 0.05$). The cumulative incidence of poor prognosis in the exercise group (≥ 2 times/week) was 2.13% (1/47), which was lower than in the exercise group [1 time/week, 11.43% (4/35)] and the control group [16.07% (18/112), $P < 0.05$]. COX regression analysis showed that exercise intervention ≥ 2 times/week ($HR = 0.123$, 95% CI : 0.016 - 0.925) reduced the risk of poor short-term prognosis in patients with diabetic nephropathy compared with no intervention. **Conclusion** Aerobic exercise intervention at low temperature can correct renal metabolic abnormalities in diabetic nephropathy, protect renal tissues, and reduce the risk of poor short-term prognosis by a mechanism that may be related to upregulation of NRF2/HO-1 axis expression.

Key words diabetic nephropathy; low temperature; aerobic exercise; renal metabolism; short-term prognosis