

·临床研究·

二甲双胍对糖耐量异常患者有氧运动能力及运动过程中能量代谢的影响*

王磊¹ 潘化平^{2,3} 高真真¹ 王尊¹

摘要

目的:明确二甲双胍对糖耐量异常患者有氧运动能力和有氧运动过程中底物氧化利用的影响。

方法:36例糖耐量异常患者按照随机双盲交叉试验设计分别服用二甲双胍和安慰剂,7d之后行心肺运动试验(cardiopulmonary exercise test, CPET)、评估峰值摄氧量(VO_{2peak})、无氧阈(AT)、最大峰值功率值(work max, W_{max})和运动测试持续时间(exercise test duration, ETD)。评估后,受试者以50% W_{max} 踏功率自行车,共40min,评定整个运动过程中的脂肪氧化率(fat oxidation rate, FOR),运动结束时的主观用力程度(rating of perceived exertion, RPE)和血乳酸浓度(plasma lactate concentration, pLA)。一周之后服用另一种制剂,于同样环境中再次进行相同程序的试验和运动,比较两种情况下相应评估指标的变化。

结果:与服用安慰剂相比,服用二甲双胍后患者的 VO_{2peak} ($P<0.01$)、AT($P<0.01$)、 W_{max} ($P<0.01$)和ETD($P<0.01$)均显著降低,而有氧运动时的FOR($P<0.01$)、RPE($P<0.05$)和pLA($P<0.05$)均显著增加。

结论:二甲双胍可以显著降低糖耐量异常患者的有氧运动能力,增加有氧运动过程中脂肪的氧化、血乳酸浓度及运动过程中的疲劳程度。

关键词 二甲双胍;有氧运动能力;能量代谢

中图分类号:R587.1.R493 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2016)-03-0324-04

二甲双胍能够安全有效地治疗和预防2型糖尿病,不仅能够有效控制血糖还能够显著降低糖尿病引起的心脑血管意外等并发症风险,是临床上治疗2型糖尿病的一线降糖药。除了临床药物治疗以外,运动疗法也是治疗2型糖尿病必不可少的重要手段^[1],目前2型糖尿病运动疗法中最主要的就是有氧运动。已有研究证明服用二甲双胍会影响有氧运动能力^[2],而国内关于二甲双胍与有氧运动能力关系的研究甚少,因此本实验通过观察服用二甲双胍后心肺运动试验(cardiopulmonary exercise test, CPET)相关指标的改变和有氧运动过程中底物氧化利用的变化,探明其对有氧运动能力和能量代谢的影响,为2型糖尿病患者科学合理的康复与治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013年2月—2014年3月南京江宁医院内分泌科经75g葡萄糖耐量试验筛查为糖耐量异常患者60例,均符合

1999年世界卫生组织(WHO)糖耐量异常诊断标准:空腹血糖(FPG) $<7.0\text{mmol/L}$,餐后2h血糖(2hPG) $\geq 7.8\text{mmol/L}$, $<11.1\text{mmol/L}$ 。最终纳入36例,其中男20例,女16例;年龄:(61 ± 7.28)岁;身高:(164 ± 2.34)cm;BMI:(25.40 ± 3.61)(kg/m^2);FPG:(6.52 ± 0.33)mmol/L;2hPG:(8.86 ± 1.35)mmol/L。

纳入标准:无心脑血管及呼吸系统等慢性疾病,无吸烟饮酒等不良嗜好,无影响心肺运动试验及踏功率自行车并发症,女性需排除妊娠、月经周期等特殊状况。试验期间保持日常生活状态,统一合理膳食,不喝咖啡,试验前1周及试验期间未服用其他任何药物。所有受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 程序和方案:试验备有两种外形、颜色、气味均相同的片剂,一种为二甲双胍,另一种为安慰剂,采用随机双盲交叉试验设计,36例受试者根据给药顺序的不同先采用随机数字表法按1:1的比例进行随机分配为人数均等的两组,其中一组先服用二甲双胍,另一组先服用安慰剂,于早餐和晚餐时随餐服用,共服用7d,第8天早餐后2h采用意大利COSME

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.03.014

*基金项目:全国高校博士点基金项目(20123237120008)

1 南京中医药大学第二临床医学院,210046; 2 南京医科大学附属江宁医院康复医学中心; 3 通讯作者
作者简介:王磊,男,博士,副教授; 收稿日期:2014-12-15

公司生产的K4b2型心肺运动测试训练系统,对受试者进行心肺运动试验(cardiopulmonary exercise test, CPET)评估,主要评定指标为无氧阈(AT)、最大摄氧量(VO_{2peak})、最大功率值(W_{max})和运动测试持续时间(exercise test duration, ETD)。第9天受试者以CPET评估的50% W_{max} 为强度踏功率自行车,共40min,整个运动过程中使用K4b2型心肺运动测试系统进行气体代谢指标测定,根据测得的摄氧量(VO_2)和二氧化碳释放量(VCO_2)计算脂肪氧化率(fat oxidation rate, FOR),并于运动最后30s进行主观用力程度(rating of perceived exertion, RPE)和血乳酸浓度测定(plasma lactate concentration, pLA)。第一周服药结束后,进行1周洗脱期,1周后两组受试者接受同样的服药方法分别服用另一种片剂,共服用7d。于服用结束后第1天和第2天在同样环境中再次进行相同程序的试验和运动,比较两种情况下的AT、 VO_{2peak} 、 W_{max} 、ETD、FOR、RPE和pLA。整个实验过程中所有评估均由专人完成,受试者和评估者均不知道试验分组及药物服用情况。具体流程见图1。

1.2.2 评估和测定: CPET评估:佩戴好呼吸面罩等设备后,受试者坐于功率车上,空载踏车热身3min,然后自5W开始以20W/min负荷幅度递增,患者保持50—60r/min的转速直至力竭或者出现胸闷气喘等不适症状时即终止评估。

FOR测定:根据整个运动过程中受试者的 VO_2 和 VCO_2 ,由公式分别计算FOR,计算公式为:FOR(g/min)=1.6946× VO_2 (L/min)-1.7012× VCO_2 (L/min)^[9]。

RPE和pLA测定:运动最后30s询问受试者的主观用力感觉,根据Borg表进行主观用力程度评分,同时采取受试者手指静脉血应用Biosen5130血糖/乳酸自动分析仪(德国EKF公司产品)测定血浆乳酸水平。静脉采血要求一针见血,迅速分离血浆,并立即测定血浆乳酸水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS19.0软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差表示,采用交叉设计资料的方差分析方法分析两组数据间的差异, $P<0.05$ 为差异具有显著性意义。

2 结果

整个实验过程中,受试者均正常完成,无受试者脱落及不适反应。与服用安慰剂相比服用二甲双胍后 VO_{2peak} ($P<0.01$)、AT($P<0.01$)、 W_{max} ($P<0.01$)和ETD($P<0.01$)均显著降低,而固定功率有氧运动过程中,FOR($P<0.01$)、RPE($P<0.05$)和pLA($P<0.05$)均显著增加。见表1—2。

3 讨论

运动疗法是2型糖尿病患者临床治疗的重要手段,并且有氧运动是运动疗法的基本构成,但临床糖尿病的药物对有

图1 随机交差试验流程图

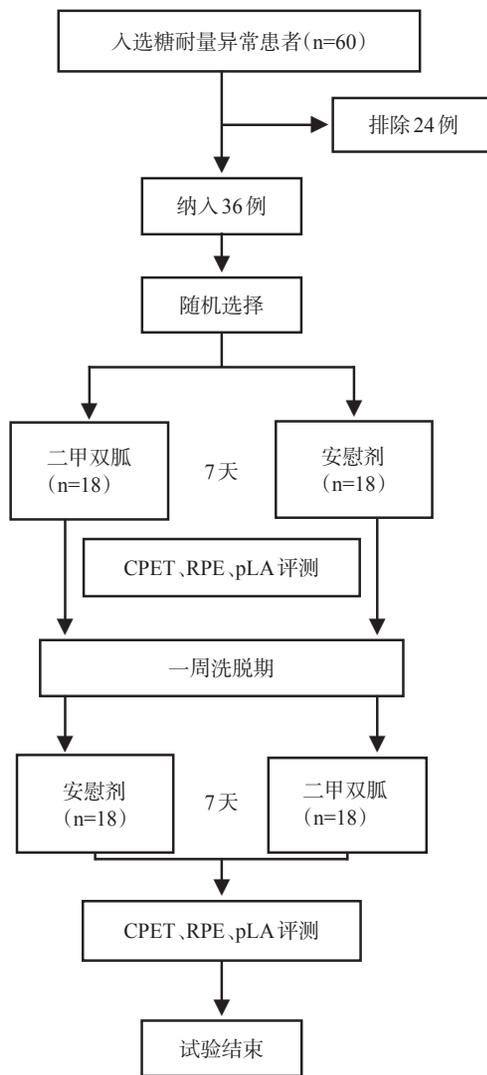


表1 两组受试者CPET评估结果 ($\bar{x}\pm s, n=18$)

	二甲双胍组	安慰剂组
VO_{2peak} ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	21.99±4.42 ^①	25.16±5.35
AT($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	14.85±0.51 ^①	15.37±0.68
W_{max} (W)	98.20±27.20 ^①	117.50±29.96
ETD(s)	294.75±46.23 ^①	330.00±50.12

与安慰剂组相比,① $P<0.01$

表2 两组受试者固定功率有氧运动后各指标结果

($\bar{x}\pm s, n=18$)

	二甲双胍组	安慰剂组
FOR(g/min)	0.44±0.07 ^①	0.38±0.09
RPE	15.40±2.81 ^②	13.61±3.30
pLA(mmol/L)	2.72±0.78 ^②	2.30±0.81

与安慰剂组相比,① $P<0.01$;与安慰剂组相比,② $P<0.05$

氧运动能力的影响一直未被重视,国内研究很少。研究已经证实,有氧运动能力是影响生存质量和寿命的重要因素^[4],且与葡萄糖的代谢、胰岛素抵抗等糖尿病机制密切相关。本研究对临床更好的认识二甲双胍与有氧运动间的关系,指导糖尿病患者尤其是服用二甲双胍的糖尿病患者整体的治疗与康复具有重要价值。

Wmax、ETD、AT和VO₂peak是反映有氧运动能力的主要指标。胰岛素抵抗会导致有氧运动能力下降,二甲双胍作为一线胰岛素增敏剂理论上会增强有氧运动能力,而本研究证实二甲双胍可以显著降低糖耐量异常患者的无氧阈、最大摄氧量、最大功率值和运动测试持续时间,使有氧运动能力下降,这也与之前的研究结果相似^[2]。然而也有研究者发现二甲双胍对心衰患者的峰值摄氧量等心肺耐力指标并无影响,这可能与心衰患者自身有氧运动能力太差有关^[5]。研究表明,二甲双胍降糖同时会抑制线粒体呼吸链复合物I,降低线粒体的有氧代谢能力使有氧运动能力下降^[6],这可能是二甲双胍降低AT、VO₂peak、Wmax和ETD的原因之一。另外二甲双胍会减少Vit B₁₂的含量^[7],导致血红蛋白减少,也会影响有氧能力。有研究进一步指出二甲双胍对心肺耐力的抑制仅在胰岛素抵抗水平低的患者中出现,对胰岛素抵抗水平较高的患者的有氧运动能力无显著影响^[2],具体原因尚不明确。

本研究还发现服用二甲双胍后长时间运动会使有氧运动中脂肪氧化增加,与Malin SK等^[8]的发现一致。长时间有氧运动主要靠糖和脂肪氧化供应能量,中等强度有氧运动会造成糖原大量消耗,肠道吸收和糖异生是补充运动中糖原消耗的重要途径,而二甲双胍降糖机制包括抑制肠道对葡萄糖的吸收,抑制糖异生和抑制糖原分解^[9],就会导致运动中糖原氧化受阻使葡萄糖氧化供能减少,使脂肪氧化增加。二甲双胍还可以通过激活AMP激活蛋白激酶促进脂肪氧化^[10],另外研究证实胰岛素水平下降会加速运动中脂肪氧化^[11-12],二甲双胍能够显著降低血胰岛素水平,这可能是二甲双胍增加运动中脂肪氧化的又一原因。

本研究还发现二甲双胍会增加中等强度有氧运动后血乳酸浓度,葡萄糖酵解是运动中乳酸产生的主要原因,二甲双胍抑制线粒体有氧代谢能力^[6],降低无氧阈,更容易导致无氧酵解产生,且二甲双胍抑制肠道对葡萄糖吸收的作用也会加快运动中糖的无氧酵解,这些都会导致服用二甲双胍后乳酸的产生更多,与Johnson等的研究结果一致^[13]。肝脏是乳酸代谢的关键器官,二甲双胍容易累积至肝细胞中,抑制肝细胞线粒体的呼吸作用,就会造成乳酸清除减少使血乳酸浓度增高^[14]。另外二甲双胍会抑制线粒体内乳酸向葡萄糖转化,减少糖异生作用,升高血乳酸。总之,二甲双胍会使乳酸产生更多且清除减少造成血乳酸浓度显著升高。此外,RPE与

乳酸浓度呈线性正相关,与摄氧量也高度相关,因此二甲双胍可以通过增加血乳酸浓度和降低VO₂max增加机体在运动中的疲劳感。Boule等^[15]也发现服用二甲双胍会使有氧运动的RPE显著升高,原因是二甲双胍会加快运动时的心率使机体对运动负荷的承受能力下降从而加重运动疲劳。此外,二甲双胍会增加运动中脂肪氧化供能,而与糖相比脂肪氧化供能效率较低,能量供应效率的下降也更容易导致运动疲劳使RPE增加。

因此,单独服用二甲双胍会降低有氧运动能力,增加有氧运动过程中脂肪的氧化、血乳酸浓度及运动过程中的疲劳感。但药代动力学研究显示二甲双胍在体内清除迅速,血浆半衰期为1.7—4.5h,12h内90%被清除。因此其对有氧运动能力及能量代谢所带来的不利影响可在短期停药后迅速消除,而对于长期服用的患者而言有最新研究发现,其对心肺运动能力的负面影响可以通过运动训练加以平衡^[16],同时二甲双胍对骨骼肌有氧代谢的影响和相关机制及二甲双胍联合其他降糖药物对有氧运动能力及能量代谢的影响还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. Diabetes Care, 2009,32(1):193—203.
- [2] Cadeddu C, Nocco S, Deidda M, et al. Cardiopulmonary and endothelial effects of metformin treatment in an insulin resistant population[J]. Int J Cardiol, 2012,158(2):302—304.
- [3] Peronnet F, Massicotte D. Table of nonprotein respiratory quotient: an update[J]. Can J Sport Sci, 1991,16 (1): 23—29.
- [4] Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing[J]. N Engl J Med,2002, 346(11):793—801.
- [5] Wong AK, Symon R, AlZadjali MA, et al. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2012,14(11): 1303—1310.
- [6] Batandier C, Guigas B, Detaille D, et al. The ROS production induced by a reverse-electron flux at respiratory-chain complex I is hampered by metformin[J]. J Bioenerg Biomembr, 2006, 38(1):33—42.
- [7] de Groot-Kamphuis DM, van Diik PK, Groenier KH, et al. Vitamin B₁₂ deficiency and the lack of its consequences in Type 2 diabetes patients using metformin[J]. Neth J Med, 2013, 71(7):386—390.
- [8] Malin SK, Braun B. Effect of metformin on substrate utilization after exercise training in adults with impaired glucose tolerance[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2013,38(4):427—430.

- [9] 张金华,冯玉欣,裴薇,等.二甲双胍临床应用新进展[J].疑难病杂志,2009,8(12):767—768.
- [10] 陈欢欢,周红文,刘超.二甲双胍新降糖机制及其降糖以外作用[J].中国实用内科杂志,2009,29(3):276—278.
- [11] Kiens B, Alsted TJ, Jeppesen J. Factors regulating fat oxidation in human skeletal muscle[J]. *Obes Rev*, 2011, 12(10): 852—858.
- [12] Koppo K, Larrouy D, Marques MA, et al. Lipid mobilization in subcutaneous adipose tissue during exercise in lean and obese humans. Roles of insulin and natriuretic peptides [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010,299(2): E258—265.
- [13] Johnson ST, Robert C, Bell GJ, et al. Acute effect of metformin on exercise capacity in active males[J]. *Diabetes* *Obes Metab*,2008,10(9):747—754.
- [14] Dykens JA, Jamieson J, Marroquin L, et al. Biguanide-induced mitochondrial dysfunction yields increased lactate production and cytotoxicity of aerobically-poised HepG2 cells and human hepatocytes in vitro[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 233(1):203—210.
- [15] Boule NG, Robert C, Bell GJ, et al. Metformin and exercise in type 2 Diabetes: examining treatment modality interactions[J]. *Diabetes Care*, 2011,34:1469—1474.
- [16] Cadeddu C, Nocco S, Lucia C, et al. Effects of metformin and exercise training, alone or in association, on cardio-pulmonary performance and quality of life in insulin resistance patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2014,13:93.

·临床研究·

12条简明健康状况调查问卷评价脑卒中患者的信度研究

廖麟荣¹ 曹海燕¹ 廖曼霞¹

摘要

目的: 测试12条简明健康状况调查问卷(SF-12量表)用于评价脑卒中后偏瘫患者的信度,为其在国内的临床应用提供临床依据。

方法: 46例脑卒中后偏瘫患者,每次由2名评估者使用SF-12量表进行独立的评定,第1次评定后,隔1周再评定第2次,采用等级相关系数(ICC)检验SF-12量表的重测信度,并获得Crobach α 信度系数检验其内部一致性。

结果: SF-12量表的Crobach α 信度系数为0.903,组内信度ICC为0.726—0.912,组间信度为0.805—0.912。

结论: SF-12量表内部一致性良好,用于评价脑卒中后偏瘫患者具有良好的重测信度。

关键词 SF-12量表;脑血管意外;生存质量;信度

中图分类号: R743.3, R493 **文献标识码:** B **文章编号:** 1001-1242(2016)-03-0327-03

脑卒中(stroke)是致残率最高的疾病之一,约80%左右的脑卒中患者伴有肢体、言语、意识等功能障碍,严重影响患者的生存质量(quality of life, QOL)^[1]。有研究表明,脑卒中后,绝大部分患者的QOL均会受影响,甚至病情很轻的患者亦会下降^[2-4]。此外,病变部位、认知障碍、高龄^[2]、严重功能障碍或瘫痪^[4]、缺乏社会支持^[5],以及并发其他疾病等均已证实与脑卒中后QOL下降有关^[6]。而进行QOL的评估不但可以更好地了解偏瘫患者对疾病的反应,使临床及康复治疗更具针对性和有效性,亦是评价康复治疗效果的重要依据之一^[7]。随着对QOL的深入研究,国内外均有多项关于脑卒中后QOL量表的研究^[8-13]。但是,由于脑卒中患者存在认知

或交流障碍,会使临床收集资料的难度增加。因此,在种类繁多的量表面前,选择更适合的测量工具来评估脑卒中患者的QOL尤为重要。国外有关卒中患者的研究表明,12条简明健康状况调查问卷(short form-12 health survey-version 2, SF-12)用更少的条目获得与多条量表本质相同的信息,减轻了受试者的应答负担,并且还节省了时间和金钱,同时也便于临床评估工作的进行^[14-20]。目前,SF-12量表在国内一般人群中研究具有好的信度和效度^[21-24],但尚缺乏对脑卒中后偏瘫患者的信度研究。本文的目的即研究SF-12量表在脑卒中患者中的信度。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.03.015

1 广东省工伤康复医院物理疗法科,广州,510440

作者简介:廖麟荣,男,博士,主管康复治疗师;收稿日期:2014-04-02