

● 运动人体科学 ●

常见代谢性疾病微循环功能变化及有氧运动干预效应

朱 欢, 虞艳芳, 文 凡, 秦晗蕾, 向 阳, 周术锋

(湖北民族大学 体育学院, 湖北 恩施 445000)

摘 要: 该综述首先梳理常见慢性代谢性疾病患者微循环功能的变化特点, 然后总结有氧运动对常见慢性代谢性疾病患者微循环功能的干预效应并提出运动处方建议。研究得出: 1) 肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪肝等常见慢性代谢性疾病患者存在明显的微循环功能障碍, 表现为微血管舒张功能下降、血管稀疏以及微血管内皮功能障碍等。有氧运动能改善常见慢性代谢性疾病患者微循环功能, 提高患者物质能量代谢水平, 有助于改善患者病情以及减少血管并发症的发生。2) 建议在医学检查的技术基础上将运动状态下患者微循环功能的变化特点作为重要的诊断指标, 并深入探究不同运动强度、运动量下患者微循环功能障碍的变化情况。此外, 有氧运动对高年龄段肥胖患者、1 型糖尿病患者以及非酒精性脂肪肝患者微循环功能的干预研究仍较少, 后续应重点关注该方面的研究。

关键词: 有氧运动; 慢性代谢性疾病; 微循环功能; 干预效应; 运动处方

中图分类号: G804.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-983X(2024)03-0087-07

Changes of Microcirculation Function in Patients with Common Chronic Metabolic Diseases and Intervention Effect of Aerobic Exercise

ZHU Huan, TUO Yanfang, WEN Fan, QIN Hanlei, XIANG Yang, ZHOU Shufeng

(School of Sports, Hubei Nationalities University, Enshi Hubei, 445000)

Abstract: In this review, the changes of microcirculation function in patients with common chronic metabolic diseases were first reviewed, and then the intervention effect of aerobic exercise on microcirculation function in patients with common chronic metabolic diseases was summarized and suggestions on exercise prescriptions were put forward. The results of the study are as follows: 1) Patients with common chronic metabolic diseases such as obesity, diabetes, and nonalcoholic fatty liver have obvious microcirculation dysfunction, which is manifested as decreased microvasodilator function, vascular thinning and microvascular endothelial dysfunction. Aerobic exercise can improve the microcirculation function of patients with common chronic metabolic diseases, improve the level of material and energy metabolism of patients, and help improve the condition of patients and reduce the occurrence of vascular complications. 2) It is suggested that based on the technical basis of medical examination, the changes in microcirculation function of patients under exercise conditions should be taken as an important diagnostic indicator, and the changes in microcirculation dysfunction of patients under different exercise intensity and amount of exercise should be deeply explored. In addition, there are still few studies on the intervention of aerobic exercise on microcirculation function in obese patients of high age, patients with type 1 diabetes and patients with non-alcoholic fatty liver disease, and subsequent studies should focus on this aspect.

Keywords: aerobic exercise; chronic metabolic diseases; microcirculation function; intervention effect ; exercise prescription

慢性代谢性疾病是指由于人体代谢长期失衡紊乱而引发的一类疾病, 常见的慢性代谢性疾病主要有肥胖、糖尿病、脂

肪肝等。代谢是机体能量与物质稳态平衡的基础, 其稳态失衡可诱发多种威胁人类健康的代谢性疾病^[1]。微循环作为机体物质能量代谢交换的唯一场所, 在机体能量代谢和信息传递过程中发挥重要作用, 因此微循环功能障碍与慢性代谢性疾病的发生有密切关系。微循环功能障碍是多种慢性代谢性疾病的病理性特征, 其不仅会严重影响患者身体健康, 且会加剧病情的发展, 因此改善微循环功能障碍是促进慢性代谢性疾病患者康复的重要路径。有研究指出, 微循环障碍是导致多种慢性代谢性疾病患者心、脑、肾等脏器损伤的重要病理基础且是加重疾病程度的重要因子^[2]。此外, 微循环障碍还早于多种疾

收稿日期: 2024-01-15

基金项目: 2022 年湖北省教育厅哲学社会科学重点项目(22D086); 2022 年恩施州科技项目(XYJ2022000113); 2021 年湖北省教育厅哲学社会科学青年项目 (21Q190); 2023 年湖北民族大学校内科研项目(XN2335)。

第一作者简介: 朱 欢(1991~), 男, 安徽阜阳人, 博士, 讲师, 研究方向: 运动对慢性病的干预治疗, E-mail: 1207105091@qq.com。

病症状前出现,是代谢性心血管疾病的早期症状,改善患者微循环功能障碍能有效延缓代谢性疾病的发生和进展^[3]。运动作为治疗慢性代谢性疾病的常用方式,对改善患者微循环功能障碍有着重要作用,其中有氧运动是最常用的干预方式。研究指出,有氧运动能改善糖尿病、肥胖、脂肪肝等常见慢性代谢性疾病患者微循环功能,对促进患者康复有着重要作用^[4-7]。但也有研究指出,有氧运动对慢性代谢性疾病患者(糖尿病)患者微循环功能干预效应有限,不能显著改善患者微循环功能^[8-9]。另外,一项 Meta 分析指出有氧运动对人体微循环的干预仅有中等效应(效应值=0.43),不具有临床意义^[10]。综上,有氧运动对常见慢性代谢性疾病患者微循环功能的干预效应仍存在争议,其原因可能与研究样本量偏小、干预方式、干预对象的病情等因素有关。基于此,本研究首先梳理常见慢性代谢性疾病患者微循环功能的变化特点,然后总结有氧运动对常见慢性代谢性疾病患者微循环功能的干预效应并提出运动处方建议,为有氧运动改善慢病患者微循环功能提供理论依据和运动方案参考。

1 肥胖患者微循环功能的变化特点及有氧运动干预效应

1.1 肥胖患者微循环功能的变化特点

肥胖作为一种慢性代谢性疾病^[11],是诱导多种心血管疾病产生的独立危险因素。微循环功能障碍是肥胖患者的重要病理性特征,表现为微血管内皮功能障碍、血管稀疏以及血流灌注不足等。内皮细胞功能是评价微循环功能的常用指标,有研究指出肥胖患者体内脂肪堆积导致胰岛素抵抗和高胰岛素血症,引起血管内皮产生炎症反应,使内皮细胞功能下降^[12]。另外,肥胖患者还存在微血管稀疏现象。微血管稀疏是评价微循环功能的重要指标,是影响微循环血流灌注水平的重要因素。微血管稀疏会使微血管密度下降,导致组织的血流灌注减少。有研究表明,肥胖患者体内微血管稀疏和内皮细胞舒张能力明显下降,且下降幅度与肥胖程度呈正相关^[13-14]。有研究得出相似结论,肥胖患者存在内皮细胞功能障碍和微血管密度下降现象,导致机体代谢紊乱、失调^[15]。此外,还有研究指出外周微循环内皮血管扩张功能障碍是慢性肥胖和胰岛素抵抗的标志^[16]。血管内皮细胞扩张能力在调节血管通透性和张力方面起着关键作用,其对血管结构和功能完整性起到重要的支持作用,因此内皮血管扩张功能障碍会破坏微血管的结构基础,使血管功能下降。

作者团队的一项研究也得出,肥胖患者微血管反应性明显下降,导致血管舒张降低,诱发血流灌注障碍,尤其在运动状态下更为明显^[5]。运动过程中(尤其是高强度运动),为了满足机体的能量代谢需求,骨骼肌等重要器官的血液需求量显著增加。由于肥胖患者微血管扩张功能下降,导致骨骼肌血流增加量(较安静状态)有限,不能满足机体物质能量代谢需求,使机体的运动耐受能力下降。此外,肥胖患者运动耐受能力下降与微血管稀疏也密切相关。如前所述,肥胖患者存在微循环稀疏现象,而血管稀疏尤其是骨骼肌毛细血管稀疏是导致运动耐受能力降低的关键原因。肌肉的抗疲劳能力与骨骼肌毛细血管密度密切相关,且毛细血管对肌肉抗疲劳能力的影响独立于动脉血流的变化。研究表明,在股动脉血流灌注不变的情

况下,诱导单侧指长伸肌功能性毛细血管稀疏后,肌肉的抗疲劳能力明显下降,且两者呈正相关;当对肌肉施加机械负荷后,骨骼肌毛细血管稀疏得到逆转,运动耐受能力也得到恢复,因此促进骨骼肌毛细血管生成是提高肌肉耐受能力的关键^[17]。对于肥胖患者,骨骼肌毛细血管密度和血管反应性降低,NO 生物利用度下降是关键机制^[18]。

1.2 有氧运动对肥胖患者微循环功能的干预效应

微循环功能障碍不仅会增大肥胖患者心血管疾病发生风险,且会加剧肥胖程度,继而诱发程度更深的微循环功能障碍,并依次形成恶性循环。此外,对于肥胖患者,微血管功能障碍还通过多种途径介导胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍,为多种器官微血管病提供病理基础,而早期控制干预可以预防或减轻微血管并发症和胰岛素抵抗^[19]。因此,改善肥胖患者微循环功能对于减轻肥胖和胰岛素抵抗程度以及降低血管并发症发生风险等具有重要意义。

多项研究指出,有氧运动能提高改善患者微循环功能,提高机体物质能量代谢。Cocks 研究得出,4 周运动强度为 65% 最大摄氧量(Maximal oxygen consumption, VO_{2max})的有氧运动(5 次/周、40~60 min/次)能提高肥胖男性骨骼肌微血管内源性一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)含量和末端小动脉和毛细血管 eNOS ser(1177)磷酸化水平,并增加毛细血管密度和毛细血管的物质交换指数^[20]。微血管舒张反应有内皮依赖性和非内皮依赖性 2 种形式,其中内源性内皮依赖性舒张主要由于内源性 NO 介导,而内源性 NO 由 eNOS 催化精氨酸产生,因此提高肥胖患者 eNOS 含量能增强微血管内皮依赖性舒张功能。Donghui 研究得出,6 周运动强度为(60%~70%)最大心率(Maximal heart rate, MHR)的有氧运动(5 次/周、80 min/次)能通过改善肥胖青少年糖脂代谢提高微血管反应性充血指数^[21]。Ramos 研究得出类似结论,8 周有氧运动(3 次/周、50 min/次、60%~85%MHR)能提高肥胖青少年微循环最大血流量、充血面积和闭塞后反应性充血能力^[22]。另外, Pasqualini 也得出 8 周有氧运动(4 次/周、45 min/次、65%~80%MHR)能改善肥胖患者(具有轻度高血压)皮肤微血管反应性(闭塞后反应性充血面积)和血浆脂联素水平,且这些变化先于血压降低发生,皮肤微血管反应性和血浆脂联素可以作为非药物治疗高血压患者疗效的生物标志物^[23]。微血管舒张反应能力是影响血压的重要因素,其能力下降会增大外周血管阻力,进而使血压升高,因此提高微血管舒张功能能有效降低血压。此外,Zhang 研究得出 12 周有氧运动(3 次/周、90 min/次、60%~70%MHR)能提高肥胖青少年微血管反应性充血指数和 Adropin 水平,且 Adropin 水平是影响微血管反应性充血指数的独立因素^[24]。在微血管反应性充血过程中,NO 的舒血管效应对增加血流量起到重要作用,而 Adropin 能通过上调血管内皮生长因子受体 2 的表达等多种途径 eNOS 活性,促进 NO 生成。综上,4~12 周的有氧运动能显著改善肥胖患者微循环功能,提高微血管反应性。

另外,近年来作者团队的多项研究也得出有氧运动能够改善肥胖人群微循环功能。肖哲等研究得出,10 周基于最大脂肪氧化强度(Maximum fat oxidation intensity, FATmax)的有氧运动(4 次/周、60 min/次)能通过改善 NO、内皮素-1(Endothe-

lin-1,ET-1)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)等因子水平提高肥胖大学生微循环功能^[25]。FATmax 强度是促进脂肪消耗的最佳运动强度,其个体化和精准度较高,在运动减肥中有着重要的应用价值,但有关 FATmax 强度对肥胖患者微循环功能的干预研究较少。虽然肖哲等初步得出该强度能显著改善肥胖患者微循环功能,但由于未与其他运动强度的干预效果进行比较,因此 FATmax 强度对肥胖患者微循环功能是否具有最佳的干预效应尚有待于进一步验证。周术峰等研究得出相似结论,12 周有氧运动(3~5 次/周、60 min/次、65%VO_{2max})也能通过调节 NO/ET-1 水平提高久坐肥胖大学生微血管反应性^[26]。此外,作者团队的一项综述得出 6~12 周、每周 3~5 次、运动强度为(60%~80%)MHR 的有氧运动能通过调节 NO/ET-1 水平、VEGF 的表达改善肥胖人群微血管反应性^[5]。虽然本研究团队得出,NO、ET-1、VEGF 等因子水平改善可能是有氧运动改善肥胖患者微循环功能的机制,但由于人体研究技术的局限,未采用相关抑制剂进行反向验证,因此这些因子的改变能否作为运动改善微循环功能的准确机制仍需更多的研究进行明确,未来需以动物模型进行“正一反向”验证,这也是本团队相关研究的重要不足。

综上所述,长期有氧运动能通过多种途径提高肥胖患者微循环功能,进而改善机体能量代谢水平,纠正机体代谢紊乱,但相关研究也存在一定的局限和不足。虽然上述多项研究均得出长期有氧运动能改善肥胖患者微循环功能,但主要以青年或青少年群体为研究对象,研究对象的年龄段较为单一,缺乏对高年龄段肥胖人群的干预研究,这是目前该领域研究存在的重要不足。对于青年或青少年肥胖人群,虽然其已出现微循环功能障碍,但是由于年龄较小,可能肥胖并未诱发其他并发症(如高血压、糖尿病等)以及运动耐受能力下降等。对于高年龄段肥胖人群,由于身体机能的生理性下降,其可能伴随高血压、糖尿病等疾病发生以及运动耐受能力明显下降,此时运动干预是否能够通过改善微循环功能防止并发症的发生以及提高运动耐受能力尚不明确。因此,建议未来多以高年龄段肥胖人群为研究对象,重点关注微循环功能与其他疾病、运动能力的关系,进而提高运动疗法的综合干预效应。此外,还有研究指出有氧联合抗阻运动对肥胖患者微循环功能也具有较好的干预效应,甚至优于单纯的有氧运动^[25],因此未来应在有氧运动的基础之上深入探究其他形式运动对肥胖患者微循环功能的干预效应,进而制定出更加科学有效的运动干预方式。

2 糖尿病患者微循环功能的变化特点及有氧运动干预效应

2.1 糖尿病患者微循环功能的变化特点

微循环功能障碍是糖尿病患者重要的病理特征,也是典型的血管并发症。长期高血糖状态会提升糖尿病患者氧化应激水平、炎症反应,损伤血管内皮细胞功能,使患者出现严重的微循环功能障碍。有研究指出,糖尿病患者皮肤微血管反应舒张功能明显下降以及受损频率明显增高,其中 25%的 1 型糖尿病(Type 1 Diabetes,T1DM)儿童发病 1 年后微血管便出现功能受损^[27]。另外,Fuchs 研究指出糖尿病患者微血管对局部皮肤加热的舒张反应能力下降,导致微血管功能障碍,局部热充血方法可能成为诊断和评估糖尿病相关微血管并发症进

展的一种有价值的无创工具^[28]。局部热充血法是评价微循环功能的常用指标,当皮肤局部温度加热到 42~44℃时,由于内皮细胞大量释放舒血管因子 NO,微血管将达到最大的舒张状态,以此可评价微血管最大扩张能力和潜能,该方法较其他方法具有重复性好、测试简单等优点^[29]。由于糖尿病患者微血管细胞功能障碍,导致内皮细胞生成 NO 能力以及 NO 生物利用度下降,使患者皮肤微血管对局部刺激的舒张反应能力下降。此外,还有研究指出高原地区 2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes, T2DM)患者微循环障碍的异常率高达 45%,特异性症状表现为微血栓形成,基底膜变厚^[30]。微血栓的形成不仅会降低微循环血流速度和血流量,且会增大患者发生脑梗、脑卒中的风险^[31]。同时,由于自然缺氧刺激导致高原地区的居民血液黏稠度(血红蛋白含量较高)偏高,会进一步加剧血栓的形成,诱发更为严重的微循环血流障碍。此外,微循环功能障碍会影响患者体育活动、运动过程中的能量供应,导致运动耐受能力下降。多项研究指出由于微循环功能障碍,糖尿病患者运动状态下组织血流灌注明显下降,导致组织供氧不足,运动耐受能力明显下降,且具有血管并发症的患者的变化更为明显^[32-35]。运动耐受能力下降会降低从事日常运动和体力活动的能力,进而减少患者的运动量。体力活动不足是诱发 T2DM 的重要因素,患者运动耐受能力下降会加剧糖尿病的发展,从而形成恶性循环。

2.2 有氧运动对糖尿病患者微循环功能的干预效应

有氧运动是改善糖尿病患者微循环功能的有效方式。Mitranun 研究指出,12 周等能量消耗的持续有氧运动训练(3 次/周、30 min/次)与间歇有氧运动训练(3 次/周、40 min/次)均能提高 T2DM 患者微血管内皮依赖性舒张功能和降低血糖,但后者干预效果更佳^[36]。相比持续性有氧运动,间歇性有氧运动单次运动时间相对较长(存在休息期)以及运动强度偏大。虽然休息期内患者未进行运动,但由于运动后机体仍处于高强度的运转状态,机体仍需要消耗大量的氧气偿还运动过程中的过量氧耗,此时机体仍等同于运动状态。因此,虽然运动过程中两组患者的能量消耗一致,但由于间歇运动组休息期内额外的能量消耗,使得整个运动干预期间整体能量消耗高于持续性有氧运动。另外,李宗锴综合相关研究指出,12 周水中间歇有氧运动(4 次/周、≥30 min/次、50%~80%VO_{2max})能提高糖尿病等患者机体抗氧化能力和 NO 浓度,改善患者微血管内皮依赖性舒张功能,并提高患者有氧能力^[37]。Suntraluck 研究指出,12 周陆上有氧运动(3 次/周、20~30 min/次、50%~70% MHR)和水中运动(3 次/周、20~30 min/次、50%~70% MHR)均能提高 T2DM 患者 NO 水平,但仅水中运动组患者微血管反应性显著提高^[11]。作者认为,由于陆上有氧运动单次时间太短,运动干预对患者微循环功能造成有效刺激,所以不能显著提高微血管反应性,而水中运动由于水温和压力的作用使交感血管收缩活性降低以及增加利钠肽等释放,从而促进微血管舒张。此外,相比于陆上运动,水中运动具有运动损伤风险低、高能量消耗以及血管应力刺激深等优点,较为适合具有严重血管并发症的患者运动,尤其是具有下肢动脉硬化和足溃疡的患者。虽然目前水中运动康复方式已在糖尿病治疗中得到应用,但相关应用研究仍较少,其干预效果、应用思路等仍需进一步研究明确。

另外,蔡可书研究得出,16 周运动强度为(40%~60%)心率储备(Heart rate reserve, HRR)的健身操和太极拳运动(3 次/周、60 min/次)均能改善 T2DM 患者足底微血管血流灌注流速,且太极拳运动还能提高足底血氧饱和度和局部血红蛋白总数^[38]。此外,单次短时间的有氧运动也能对糖尿病患者足部微循环功能具有良好的影响。段艺杰研究指出,日常走路(单次)对糖尿病患者足部微血管有良好的影响,能增加足部微血管血流量,但只有高能量消耗组具有显著差异^[39]。足部微血管血流灌注不足是诱发糖尿病患者足部溃疡发生的重要因素,提高足部血流量能增加足部肌肉供氧能力,改善细胞的缺氧状态,减轻足底细胞氧化应激和炎症水平,这些有助于降低足溃疡发生的风险,建议有足溃疡发生风险的患者日常通过一定强度的走路运动改善足部微循环功能。

此外,作者团队的两项研究也得出有氧运动能改善 T2DM 患者微循环功能。姚毅研究得出,12 周五禽戏运动(4 次/周、54 min/次、60%~80% HRR)通过提高 T2DM 患者 NO、PGI₂、VEGF 水平及降低 ET-1、血栓素 B₂ 水平改善微循环功能,提高患者微血管血流储备能力及经皮氧分压(Transcutaneous oxygen pressure, TcPO₂)和肌氧饱和度(Muscle oxygen saturation, SmO₂)^[40]。彭永得出类似研究结论,24 周太极拳运动(6 次/周、60 min/次、4~6 min/套动作)通过增强 T2DM 患者血管内皮功能提高足背 TcPO₂ 和 SmO₂^[6]。近年来,为了精准评估糖尿病患者微循环功能,本研究团队将微血管反应性、TcPO₂、SmO₂ 等指标相结合用于评估患者微循环血流营养和细胞氧合情况,尤其是 SmO₂ 能在 TcPO₂ 基础上进一步观察患者骨骼肌细胞的供氧状态,对了解细胞供氧情况有着重要作用。但有研究指出 TcPO₂ 等指标不能反映出患者深部组织的微循环血流灌注状况^[8]。针对 TcPO₂ 检测的局限性,有研究指出超声造影技术的组织血流峰值强度、曲线下面积组织一足背动脉达峰时间差等指标能够反映糖尿病患者足部深度的微循环损伤程度,对糖尿病患者微血管病变有重要作用^[41]。对于有氧对 T2DM 患者微循环功能的干预效应,也有学者得出不同结论。Middlebrooke 研究得出,6 个月有氧运动(3 次/周、30 min/次)未能显著改善 T2DM 患者微血管内皮依赖式、非内皮依赖式舒张功能以及最大摄氧量水平,其原因可能与患者的基础病情有关^[8]。当患者基础病情较轻时,微循环并未表现出明显的功能障碍,甚至处于正常状态,此时运动干预对患者微循环功能干预效果有限。针对基础病情较轻的患者,作者建议应增大运动干预的剂量(运动强度和运动量)。运动改善人体机能(能力)的本质是细胞结构不断重建的过程,只有当运动剂量达到一定阈值时,才能引起机体细胞结构的“破坏”,进而在超量恢复的作用下完成结构重建,从而产生更强的功能。

综上,多数研究得出长期有氧运动能改善患者微循环功能,进而改善患者血糖控制。但相关研究主要以 T2DM 患者为研究对象,缺乏 T1DM 患者的干预研究。虽然 T2DM 是糖尿病的主要类型,但 T1DM 也有较大的群体,且两者的病理基础不尽相同,因此有氧运动对 T1DM 患者微循环功能是否仍具有较好的干预效应尚不明确。另外,目前运动对糖尿病患者微循环功能干预主要观察足部位置,缺乏其他位置的研究。虽然糖尿病足是糖尿病最常见的并发症,但其他组织器官微循环功能障碍也会导致严重的血管并发症,因此未来的研究中应拓

宽糖尿病患者微循环的研究部位,综合考量运动对糖尿病患者微循环功能的干预效果。此外,抗阻运动、有氧联合抗阻运动、高强度间歇性运动也广泛用于糖尿病的干预治疗,且在血糖调控方面可能具有更佳的干预效果,但这些方式对患者微循环功能的干预效果是否与血糖具有一致性尚不明确。因此,未来应在有氧运动基础之上深入探讨不同运动方式对糖尿病患者微循环功能的干预效果。

3 非酒精性脂肪肝患者微循环功能的变化特点及有氧运动干预效应

3.1 非酒精性脂肪肝患者微循环功能的变化特点

非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种以肝脏脂质积累为特征的常见代谢性疾病,其以胰岛素抵抗为病理基础,肝脏细胞病变为病理特征并具有遗传倾向的慢性疾病^[42]。随着病情的进一步发展,脂肪肝将会沿着脂肪性肝炎→肝硬化→肝癌的方向发展,形成不可逆的危害。在 NAFLD 的发病与发展中,微循环功能障碍都起到了重要作用。Li 研究指出,胰岛素抵抗和微循环功能障碍与 NAFLD 密切相关,其中胰岛素抵抗会促进 NAFLD 患者肝脏脂肪生成以及促进脂肪组织脂解,使血液中游离脂肪酸含量升高,导致微血管血流量减少和毛细血管网络扩张障碍,损伤输送胰岛素到肌肉等组织的毛细血管通路,并增加肝脏中的活性氧产生和提高脂质过氧化水平,导致内皮细胞脱落、炎症反应并抑制 NO 的释放^[43]。NO 作为强效的舒血管因子,是决定微血管舒张功能的重要因素,其生成减少会进一步降低微血管的舒张功能。另外,微循环功能障碍还会进一步导致 NAFLD 患者肝脏脂质积累。刘亚娟指出,NAFLD 患者肝脏存在明显的微循环障碍,使肝脏窦状隙灌注减少、实质细胞中的脂质积累和狄氏间隙胶原沉积等^[44]。随着机体血脂代谢异常的发生,甘油三酯、胆固醇等代谢因子使内皮细胞发生损伤,使血管舒张功能下降及血流灌注不足,并导致血管粥样硬化的发生。Binnur 指出冠状动脉血流速度储备是 NAFLD 患者冠状动脉微循环和内皮功能的基础,而 NAFLD 患者冠状动脉血流速度储备功能明显受损,导致患者微血管血流信号异常,灌注水平降低并诱发动脉粥样硬化产生^[45]。此外微血管可能是 NAFLD 患者内皮细胞最先出现损伤的部位,微血管功能障碍先于动脉血管发生,微血管功能的诊断是评价 NAFLD 患者内皮细胞损伤的早期指标^[46]。

综上,NAFLD 患者存在明显的微循环功能障碍,表现为微血管舒张功能、血流灌注量下降。微循环作为机体物质能量交换的唯一场所,其功能决定着脂肪、糖等能量物质的代谢水平,其功能障碍会加剧 NAFLD 患者体内的物质能量代谢障碍程度,进而加剧脂肪肝的程度。此外,微循环障碍还会降低 NAFLD 患者运动过程中能量供应水平,导致骨骼肌耐受能力下降,从而影响患者体力活动水平。体力活动不足会进一步加剧患者肥胖程度,进而加剧患者脂肪肝的程度。肥胖是诱导 NAFLD 发生的重要危险因素,肥胖型 NAFLD 是 NAFLD 的主要病型,因此体力活动不足会通过提高患者肥胖程度加剧病情的发展,而减重降脂是改善患者病情的重要路径。

3.2 有氧运动对非酒精性脂肪肝患者微循环功能的干预效应

虽然有氧运动对 NAFLD 患者糖脂代谢的干预效果已经得到大量学者证实,但对患者微循环功能的干预研究较少。Christopher 研究得出,16 周有氧运动 (3~5 次/周、30~45 min/次、HR+30%~60%HRR) 能通过提高 NAFLD 患者内皮细胞产生 NO 的能力提高皮肤微血管热刺激下的反应性充血能力^[46]。作者团队的研究表明,12 周 FATmax 强度有氧运动 (4 次/周、60 min/次)能提高肥胖型 NAFLD 大学生微血管反应性,其中氧化应激与抗氧化系统功能的改善可能是重要的生物学机制,建议肥胖型 NAFLD 患者每周进行不少于 3 次的 FATmax 强度有氧运动,并定期进行微血管反应性检查,以评价运动干预效应^[7]。在 NAFLD 发病机制中,二次打击学说认为氧化应激水平提升起到了关键作用,氧化应激可能是肝和肝外组织损害的起点^[47],同时氧化应激水平提升还会加剧肝脏细胞的损伤和凋亡,加快 NAFLD 病情的恶化^[48]。因此,机体氧化应激与抗氧化能力的失衡在 NAFLD 的发生与发展中都具有重要作用。此外,氧化应激与抗氧化系统功能也是改善微循环功能的重要机制。在有氧运动提高慢性病患者微血管反应性的机制中,内源性 NO 生成增加被视为最主要的生物学机制,但机体氧化应激与抗氧化系统功能对 NO 的释放着重要的影响。研究表明,自由基的过量产生能降低机体抗氧化能力及 eNOS 的活性,减少内源性 NO 的生成并增加 NO 的降解量,引起内皮细胞舒张功能障碍^[49],而氧化应激与抗氧化系统功能的改善能修复损伤的微血管内皮细胞^[50]。因此,改善 NAFLD 患者氧化应激与抗氧化系统功能有助于提高微血管舒张功能。多项研究指出,有氧运动能改善 NAFLD 大鼠肝脏代谢和氧化应激水平,提高抗氧化能力^[51-52]。

虽然运动可能通过改善 NAFLD 患者氧化应激水平和抗氧化功能改善微循环功能,但目前相关研究仍是间接的证据链,且多为动物实验。因此,有氧运动能否通过改善 NAFLD 患者氧化应激水平和抗氧化功能改善微循环功能仍需要进一步研究明确。综上,长期有氧运动能改善非酒精性脂肪肝患者微循环功能,有助于纠正机体物质能量代谢活动,但目前该方面的研究报道较少,需更多的研究证据支撑。未来,在重点关注运动对 NAFLD 患者微循环功能干预效果的同时,还应结合诊断 NAFLD 患者病情核心指标(肝脏脂肪面积、肝功能、脂肪代谢等)的变化情况,深入探究患者微循环功能变化对核心诊断指标的影响。

4 改善常见慢性代谢性疾病患者微循环功能的运动处方建议

4.1 运动强度

运动强度是制定运动处方的关键因素。研究指出,改善慢性病患者微循环功能的运动强度控制在 30%~45%HRR 之间,即使当患者运动能力和体质健康提高后其运动强度仍不能高于小于 70%HRR^[4]。此外肖哲研究指出,运动强度为 60%~80% MHR 有氧运动能有效改善肥胖人群微血管反应性^[5]。作者认为,对于无严重心血管并发症的慢性代谢疾病,可进行高强度有氧运动,以增大运动对微循环功能的刺激效应,从而获得更高的干预效应;但对于有严重心血管并发症的患者,应以中、低强度的有氧运动为主,避免运动强度过大造成心血管应激损伤甚至不良心血管事件。另外,未来应重点关注 FATmax 运

动强度对代谢性疾病患者微循环功能的干预效应。虽然已有不少研究证实,FATmax 运动强度具有最佳的燃脂效应,但其对微循环功能是否也具有最佳的干预效果仍缺乏证据支撑,需进一步实验验证。相关研究还应围绕 FATmax 运动强度设计更多的有氧运动方式,充实 FATmax 运动强度对患者微循环功能的干预效应以及提高患者运动的依从性。此外,为了使患者的微循环功能获得持续性的干预效果,应在运动干预过程中根据患者的病情和运动耐受能力调整运动强度。

运动干预过程中运动强度的监控是保证干预效果的重要条件,因此应实时监控患者运动强度情况。虽然 HR、VO_{2max} 等已广泛用于患者运动强度制定,但其需借助专业的测试设备,因此运动过程中这些指标难以实时、便捷地监控患者的运动强度、身体疲劳程度等。为了提高运动强度监控的便利性,建议相关研究将主观疲劳感觉 (Rating of perceived exertion, RPE)作为患者运动强度制定和监控运动强度的重要指标。目前,RPE 已广泛用于竞技体育领域训练强度和运动性疲劳程度的监控,且科学性和可靠性较高。RPE 测试不仅不需要借助专业的仪器设备,且能较好弥补生理监控指标的缺陷。运动过程中,患者主观疲劳程度是衡量运动强度以及患者身体反应的重要指标,该指标有利于患者根据自身的身体反应和疲劳程度主动控制运动强度,因此其安全性较高。但目前 RPE 在慢性病运动干预过程中的应用较少,其与 HR、VO_{2max} 等指标的关联度和相关关系尚缺乏证据支撑。因此为了提高 RPE 在运动强度制定和运动强度监控中的准确性、科学性,未来应对 RPE 与心率、VO_{2max} 等指标的关联度进行比较研究,为 RPE 在运动干预中的应用提供可靠的证据支撑。

4.2 运动时间、运动频率与运动周期

运动时间和运动频率是影响运动干预效果的重要因素。有研究指出,运动频率和运动时间是改善代谢综合征和骨骼肌毛细血管密度的主要因素^[53]。对于常见代谢性疾病患者,推荐单次运动时间介于 30~90 min。由于脂肪代谢的惰性作用,若单次运动时间低于 30 min/次,干预效果可能不佳。此外,还可以通过间歇性运动增加单次运动时间,以提高整个运动干预过程中能量代谢消耗。Mitrannun 研究指出,间歇有氧运动较持续性有氧运动对 T2DM 患者微血管内皮依赖式舒张功能和血糖具有更佳的干预效果^[36]。此外,对于病情较重的患者,间歇性运动还可以减轻运动过程中的疲劳程度,有利于患者更好地坚持运动。运动频率是影响运动量的重要因素,与运动干预效果密切相关。Borges 研究得出,6 个月有氧运动 (50 min/次、运动强度为个人通气阈值对应的心率)能提高患者微血管内皮依赖式舒张功能和 NO 含量,且干预效果与运动频率具有正向的剂量-效应关系^[54]。周术峰研究得出,在运动强度和单次运动时间一致的情况下,有氧运动改善微循环功能(肥胖大学生)与运动频率也具有正向的相关关系^[26]。此外,Machado 研究指出,每周仅 90 min 运动量对代谢综合征患者相关指标无显著影响,每周 150 min 运动量能减轻患者体重以及增大毛细血管密度,而每周 150 min 运动量能显著改善患者体脂量和增大毛细血管密度^[55]。

综合相关研究,建议慢性代谢性疾病患者每周运动频率不低于 3 次。对于运动频率的上限,患者应根据运动后疲劳状态和恢复情况而定,其原则是避免在疲劳状态下进行运动。疲

劳状态下运动不仅不能产生有益的干预效应,且会加重病情的发展以及增大运动风险,因此建议患者每周运动 3~5 次。运动周期也是影响运动处方干预效果的重要因素,建议肥胖患者运动周期应不少于 4 周,以 4~12 周为一个周期为宜。相比于肥胖患者,糖尿病、NAFLD 等患者微循环障碍程度可能更深,因此可能需要更长的运动周期才能产生积极的干预效应。因此,建议糖尿病、NAFLD 等患者,运动周期不低于 12 周,以 12~24 周为一个周期为宜。但随着运动周期的延长,应根据患者的病情和运动能力适当调控运动强度,以获得持续性的运动干预效应。

5 小结

肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪肝等常见慢性代谢性疾病患者存在明显的微循环功能障碍,表现为微血管舒张功能下降、血管稀疏以及微血管内皮功能障碍等,导致患者运动耐受能力下降。有氧运动能改善慢性代谢性疾病患者微循环功能,提高患者物质能量代谢水平,有助于改善患者病情以及减少血管并发症的发生。为了进一步提高诊断慢性代谢性疾病患者微循环功能障碍的精准度和科学性,建议在医学检查的技术基础上将运动状态下患者微循环功能的变化特点作为重要的诊断指标,并深入探究不同运动强度、运动量下患者微循环功能障碍的变化情况,为患者微循环功能障碍的早期、精准诊断提供参考以及后续运动处方的制定提供依据。此外,有氧运动对高年段(中老年、老年等)肥胖患者、T1DM 以及 NAFLD 患者微循环功能的干预研究仍较少,后续应重点关注该方面的研究。

参考文献:

- [1] 唐韶慨,耿元文,林琴琴,等.环状 RNA、慢性代谢性疾病及运动干预研究进展[J].中国运动医学杂志,2023,42(3):236-247.
- [2] 韩冬柏,刘晓宇,李娜,等.微循环障碍危险因素的研究进展[J].医学综述,2020,26(18):3632-3637.
- [3] SLOVINSKI A P, HAJJAR L A, INCE C. Microcirculation in cardiovascular diseases[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33(1): 1-11.
- [4] 朱欢,高炳宏.有氧运动对人体微血管反应性的作用及机制研究进展[J].生命科学,2020,32(8):855-863.
- [5] 肖哲,周末锋,朱欢,等.肥胖人群微血管反应性的变化及运动干预[J].中国组织工程研究,2023,27(26):4223-4230.
- [6] 彭永,朱欢,刘尧峰,等.24 周太极拳结合弹力带抗阻运动对 2 型糖尿病患者足背微循环功能的影响[J].首都体育学院学报,2023,35(1):77-85.
- [7] YANGR, WAN L, ZHU H, et al The effect of 12 week-maximum fat oxidation intensity (FATmax) exercise on microvascular function in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease and its mechanism[J]. Gen Physiol Biophys, 2023, 42(3):251-262.
- [8] MIDDLEBROOKE A, ELSTON L, MACLEOD K, et al. Six months of aerobic exercise does not improve microvascular function in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2006, 49(10):2263-2271.
- [9] SUNTRALUCK S, TANAKA H, SUKSOM D. The relative efficacy of land-based and water-based exercise training on macro- and micro-vascular functions in older patients with type 2 diabetes [J]. J Aging Physical Acti, 2017, 25(3):446-452.
- [10] LANTINGA S M, JOHNSONBC N A, BAKER M, et al. The effect of exercise training on cutaneous microvascular reactivity: A systematic review and meta-analysis [J]. J Sci Med Sport, 2016, 20(2):170-177.
- [11] 李萍,张瑞航,锁梦涵,等.中药单体激活棕色脂肪组织治疗肥胖研究进展[J/OL].中国中西医结合杂志:1-6[2023-12-26].http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787.R.20231215.1708.002.html.
- [12] UGWOKO C K, CVETKO E, UMEK N. Skeletal muscle microvascular dysfunction in obesity-related insulin resistance: pathophysiological mechanisms and therapeutic perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2):847-868.
- [13] BINKMANN C, BLOCHW, BIXIUS K. Exercise during shortterm exposure to hypoxia or hyperoxia-novel treatment strategies for type 2 diabetic patients[J]. Scand J Med Sci Sports, 2018, 28(2):549-564.
- [14] SOUSA-SÁE, ZHANG Z, PEREIRA J R, et al. Systematic review on retinal microvasculature, physical activity, sedentary behaviour and adiposity in children and adolescents[J]. Acta Paediatr, 2020, 109(10):1956-1973.
- [15] GRAUPERA M, CLARET M. Endothelial cells: new players in obesity and related metabolic disorders[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(11):781-794.
- [16] MORAES R D A, WEBB R C, SILVA D F. Vascular dysfunction in diabetes and obesity: focus on TRP channels[J]. Front Physiol, 2021, 12:645109-645131.
- [17] TICKLE P G, HENDRICKSE P W, DEFENS H, et al. Impaired skeletal muscle performance as a consequence of random functional capillary rarefaction can be restored with overload-dependent angiogenesis[J]. J Physiol, 2020, 598(6):1187-1203.
- [18] COCKS M, SHAW C S, SHEPHERD S O, et al. Sprint interval and moderate-intensity continuous training have equal benefits on aerobic capacity, insulin sensitivity, muscle capillarisation and endothelial eNOS/NAD(P)H oxidase protein ratio in obese men [J]. J Physiol, 2016, 594(8):2307-2321.
- [19] CASANOVA F, ADINGUPU D D, ADAMS F, et al. The impact of cardiovascular co-morbidities and duration of diabetes on the association between microvascular function and glycaemic control [J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1):114-124.
- [20] COCKS M, SHAW C S, SHEPHERD S O, et al. Sprint interval and moderate-intensity continuous training have equal benefits on aerobic capacity, insulin sensitivity, muscle capillarisation and endothelial eNOS/NAD(P)H oxidase protein ratio in obese men [J]. J Physiol, 2016, 594(8):2307-2321.
- [21] DONGHUI T, SHUANG B, XULONG L, et al. Improvement of microvascular endothelial dysfunction induced by exercise and diet is associated with microRNA-126 in obese adolescents[J]. Microvasc Res, 2019, 123:86-91.
- [22] RAMOS T D A, MEDEIROS C C M, FIGUEIROA J N, et al. Effects of exergaming on the microcirculation of adolescents with overweight or obesity-a clinical trial efficacy[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2023, 48(5):379-385.
- [23] PASQUALINI L, SCHILLACI G, INNOCENTS S, et al. Lifestyle intervention improves microvascular reactivity and increases serum

- adiponectin in overweight hypertensive patients[J]. *Nutr Metab Cardiovas*, 2010, 20(2):87–92.
- [24] ZHANG H, JIANG L, YANG Y J, et al. Aerobic exercise improves endothelial function and serum adipon levels in obese adolescents independent of body weight loss[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):17717–17724.
- [25] 肖哲, 朱欢, 胡江平, 等. 10 周有氧运动和有氧结合抗阻运动对肥胖大学生微循环功能的影响及机制研究[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(19):2349–2355+2362.
- [26] 周末锋, 肖哲, 朱欢, 等. 12 周有氧运动对习惯久坐大学生微循环功能的影响[J]. *中国学校卫生*, 2021, 42(9): 1332–1335+1339.
- [27] HAMRITI H E, SCHREIVER C, NOERENBERG A, et al. Impaired skin microcirculation in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 115–123.
- [28] FUCHS D, DUPON P P, SCHAAP L A, et al. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):11–22.
- [29] 胡庆华, 乾佑玲, 刘晓丽, 等. 12 周太极拳运动对中老年轻度高血压患者微血管反应性的影响及机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(6):683–687.
- [30] 马杜娟, 罗玮, 蒋艳萍, 等. 高原地区肥胖与 2 型糖尿病及其微血管并发症的研究进展[J]. *青海医药杂志*, 2021, 51(3):61–64.
- [31] 徐汉文, 宋迎香, 舒震宇, 等. 2 型糖尿病脑微循环障碍评估方法的研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(5):390–393.
- [32] BAUER T A, REUSCH J E, LEVI M, et al. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(11):2880–2885.
- [33] ZHENG J, SORENSEN C, LI R, et al. Deteriorated regional calf microcirculation measured by contrast-free MRI in patients with diabetes mellitus and relation with physical activity[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2021, 18(4):1–8.
- [34] LISA WOMACK M S, PETERS D, BARRETT E J, et al. Abnormal skeletal muscle capillary recruitment during exercise in patients with type 2 diabetes mellitus and microvascular complications[J]. *J Am Coll Card*, 2009, 53(23):2175–2183.
- [35] NIKHIL R, 孙子林, 杨兵全. 运动后糖尿病患者下肢经皮氧分压变化的趋势(英文)[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2013, 32(6):92–97.
- [36] MITRANUN W, DEEROCHANAWONG C, TANAKA H et al. Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2014, 24(2):e69–e76.
- [37] 李宗镨, 廖婷. 水中有氧运动对中老年人微循环功能改善的干预效果研究[C]//中国体育科学学会体能训练分会, 全国学校体育联盟(游泳项目). 奋进新征程: 推动青少年和学校体育高质量发展: 第四届国际水中运动论坛论文摘要汇编, 2022:2.
- [38] 蔡可书. 健身操和太极拳运动对中老年 2 型糖尿病患者下肢微循环功能的影响[D]. 南京体育学院, 2020.
- [39] 段艺杰, 任韦燕, 叶文强, 等. 日常运动对行走刺激下糖尿病足部微循环响应的影响[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1):133.
- [41] 韩志芬, 康成, 王渠, 等. 超声造影在评价糖尿病足溃疡患者肢端微循环损害中的应用价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2023, 39(5):73–576.
- [42] CARMELO L, MANON B, PIERRE S L, et al. Chronic inflammation in non-alcoholic steatohepatitis: molecular mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 597648–597661.
- [43] LI J, ZHANG X, TIAN J, et al. CX08005, a protein tyrosine Phosphatase 1B inhibitor, attenuated hepatic lipid accumulation and microcirculation dysfunction associated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(1):106–119.
- [44] 刘亚娟, 李良平. 非酒精性脂肪性肝病肝脏微循环障碍探索[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(4):913–916.
- [45] BINNUR P, KADIR D, HUSEYIN O, et al. Measurement of the coronary flow velocity reserve in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2012, 23(6):720–726.
- [46] CHRISTOPHER J A, DANIEL J C, VICTORIA Aictoria S S, et al. Exercise training improves cutaneous microvascular function in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(1):E50–E57.
- [47] VERGARA D, CASADEI-GARDINI A, GIUDETTI A M. Oxidative molecular mechanisms underlying liver diseases: from systems biology to the personalized medicine[R]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019.
- [48] TILG H, MOSHEN A R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis[J]. *Hepatology*, 2010, 52(5):1836–1846.
- [49] CARMINE Z. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move[J]. *J Hyper*, 2006, 24(4):611–619.
- [50] TILG H, MOSCHEN A R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis[J]. *Hepatology*, 2010, 52(5):1836–1846.
- [51] YE N, LIU S, LIN Y, et al. Protective effects of intraperitoneal injection of TAT-SOD against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Life Sci*, 2011, 89(23–24):868–874.
- [52] FERNANDES M S S, SILVA L L E S, KUBRUSLY M S, et al. Aerobic exercise training exerts beneficial effects upon oxidative metabolism and non-enzymatic antioxidant defense in the liver of leptin deficiency mice[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:588502–588510.
- [53] MACHADO M V, VIEIRA A B, DA CONCEICAO F, et al. Exercise training dose differentially alters muscle and heart capillary density and metabolic functions in an obese rat with metabolic syndrome[J]. *Exp Physiol*, 2017, 102(12):1716–1728.
- [54] BORGES J P, NASCIMENT A R, LOPES G O, et al. The impact of exercise frequency upon microvascular endothelium function and oxidative stress among patients with coronary artery disease[J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2018, 38(5):840–846.