

运动改善糖尿病肾病作用机制研究进展

郭宗承 蓝天 马路遥 王灏 何恩鹏*

(新疆师范大学体育学院运动人体科学重点实验室, 乌鲁木齐 830054)

摘要 在过去的几十年中, 超过50%的糖尿病(DM)患者会继发糖尿病肾病(DKD), 同时DKD也是终末期肾病(ESKD)的首要原因。研究证明, DKD是由DM引起的肾脏代谢与血流动力学紊乱的一种慢性肾病(CKD), 而运动作为一种非药物手段干预DKD的效果又已得到了很好的论证; 故该文将从血糖稳态、氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)3个方面阐述运动干预DKD的作用机制, 以期后续进行相关研究梳理思路。

关键词 运动; 糖尿病; 糖尿病肾病

Research on the Mechanism of Exercise Improving Diabetic Kidney Disease

GUO Zongcheng, LAN Tian, MA Luyao, WANG Hao, HE Enpeng*

(Key Laboratory of Human Exercise Science College of Life Sciences,

School of Physical Education, Xinjiang Normal University, Urumqi 830054, China)

Abstract In the past few decades, more than 50% of patients with DM (diabetes mellitus) developed DKD (diabetic kidney disease), and DKD was also the leading cause of ESKD (end-stage kidney disease). Studies have proved that DKD is a CKD (chronic kidney disease) caused by DM-induced renal metabolic and hemodynamic disorders, and the effect of exercise as a non-drug intervention on DKD has been well studied. Therefore, this article will discuss the impact of exercise on DKD intervention from three aspects, namely, blood glucose homeostasis, oxidative stress and renin-angiotensin-aldosterone system. The aim of this review is to provide clues for future studies.

Keywords exercise; diabetes; diabetic kidney disease

伴随着我国经济发展以及人们的生活方式转变, 我国现有糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)患者已达2 400万, 且在未来5年内, DKD患者在相关并发症上花费将达1.48亿^[1]。根据美国运动医学院声明, 全球约4.63亿人患糖尿病(diabetes mellitus, DM), 且有20%~40%的DM患者可发展为DKD^[2]。在世界范围内, DKD不仅是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)以及终末期肾病(end-stage kidney disease, ESKD)的首要病因, 而且还是心

血管疾病的独立危险因素, 同时DKD患者的心脑血管疾病发病率和早发死亡率是没有罹患DKD患者的20~40倍^[3]。

DM作为全身代谢性疾病, 可分为1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM), 而在DM发病中T2DM比较常见; 在T2DM情况下, 肾脏代谢和血流动力学的紊乱及其相互作用促进了DKD的病程发展。从DKD发病机制来看, 主要以血糖稳态失衡、肾脏氧化应

收稿日期: 2023-07-18

接受日期: 2023-09-12

新疆维吾尔自治区自然科学基金(批准号: 2021D01A120)和新疆师范大学校级研究生创新基金(批准号: XSY202301042)资助的课题

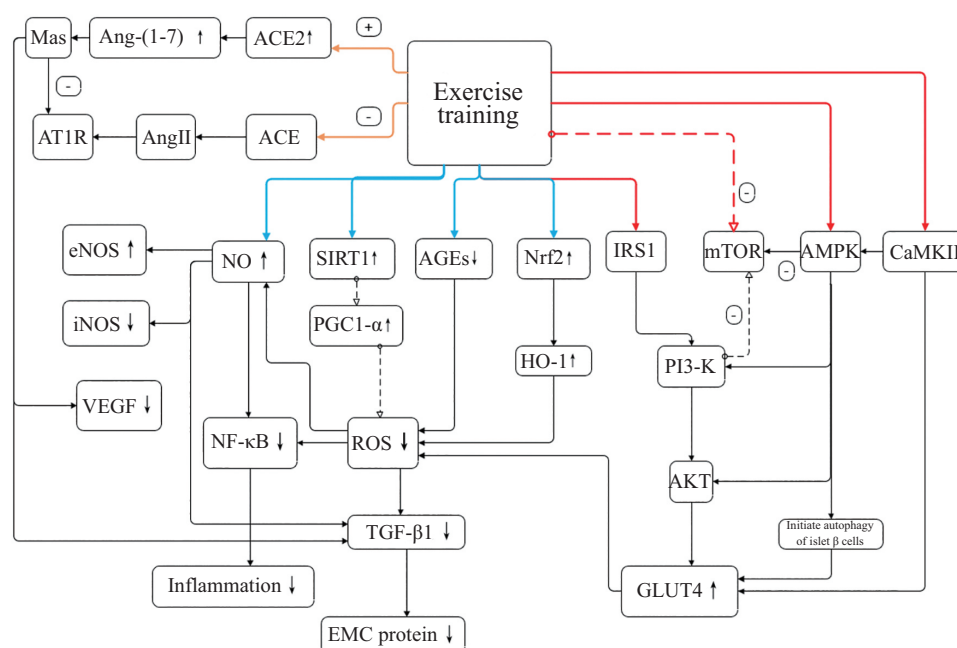
*通讯作者。Tel: 18699100983, E-mail: heenpeng@sina.com

Received: July 18, 2023

Accepted: September 12, 2023

This work was supported by the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (Grant No.2021D01A120) and the Xinjiang Normal University Graduate Student Innovation Fund (Grant No.XSY202301042)

*Corresponding author. Tel: +86-18699100983, E-mail: heenpeng@sina.com



—: regulate blood glucose homeostasis; —: reduce renal oxidative stress and inflammation; —: adjusts the RAAS; -----: need further research; ↑: increase; ↓: reduce; +: activate; -: suppress.

图1 运动改善DKD作用机制

Fig.1 Mechanism of exercise improving DKD

激与炎症加重、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(rein-angiotensin-aldosterone system, RAAS)失调为主;从临床病理角度看,DKD导致了肾小球肥大、基底膜增厚、系膜增生、间质纤维化等。当下药物治疗DKD带来的不良影响会导致部分DKD患者出现低血糖症、低血钾症以及并发急性胰腺炎等;而运动作为非药物干预治疗方法,不仅可以从调控血糖稳态、减轻肾脏的氧化应激与炎症反应、调节RAAS功能等方面去改善DKD,还可以恢复肾小球、基底膜功能,减少间质纤维化等^[1,4-5](图1)。

因此,本文将对运动干预DKD的作用机制进行综述,以期后续临床干预DKD提供研究思路。

1 运动与血糖稳态

1.1 T2DM与血糖稳态

T2DM是胰岛素分泌减少、胰岛素抵抗增加、胰高血糖素代谢紊乱等导致的以高血糖为特征的进行性疾病,而机体持续的高糖环境,又会使机体并发DKD^[6]。胰岛素底物受体(insulin receptor substrate, IRS)作为胰岛素信号转导的关键介质,其可以促进骨骼肌对葡萄糖的摄取^[7];较早的研究证明,当IRS1被敲除时,小鼠出现外周胰岛素抵抗与生长发育迟缓,

当IRS2被敲除时,小鼠的肝脏、骨骼肌、脂肪不仅出现代谢缺陷,其胰岛β细胞也会出现凋亡^[8]。同时,当机体能量代谢传感器AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)在骨骼肌中被激活后,其还可使骨骼肌中葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)从胞内池转移到细胞膜,让血液中的葡萄糖进入细胞^[9];而JIANG等^[10]指出在高糖状态下,AMPK和肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)将会发生解离。此外SUNG等^[11]指出在高脂喂养的肥胖小鼠的骨骼肌中,活化的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)会使下游S6K1介导的胰岛素信号被抑制,IRS1、IRS2降解,从而导致骨骼肌葡萄糖摄取量减少以及糖原积累;同时WILLIAMSON等^[12]也指出T2DM患者骨骼肌中S6K1的磷酸化程度更高。因此,IRS1、IRS2对血糖稳态的维持至关重要,而在高糖状态下,AMPK蛋白含量是降低的、信号通路是被抑制的;mTOR蛋白含量则是升高的、信号通路是被激活的。

1.2 运动调控血糖稳态

1.2.1 运动调控IRS1/PI3-K/AKT/GLUT4通路改善血糖稳态 研究发现,10周的有氧运动可使胰岛素抵抗大鼠的IRS1蛋白表达量增加;同时KIRWAN等^[13]

指出,进行周期性的有氧运动对人体骨骼肌中的IRS1相关的磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)的激活程度更高,并可促进骨骼肌中GLUT4对葡萄糖的摄取^[14]。此外,付颖等^[15]证明,DM大鼠进行中等强度有氧运动后,不但IRS2蛋白含量、GLUT4蛋白含量、IRS2磷酸化程度增加,且GLUT4蛋白含量和IRS2磷酸化增长效应可持续48 h。同时,曾雨^[16]也在研究中指出有氧运动可通过IRS1/PI3-K/AKT/GLUT4去改善胰岛素抵抗。故运动可以通过IRS1/PI3-K/AKT/GLUT4去改善外周胰岛素抵抗。

1.2.2 运动调控AMPK通路改善血糖稳态 王孝强等^[17]研究指出,有氧运动虽不能让胰岛素抵抗大鼠胰岛 β 细胞中LKB1/AMPK信号出现显著改变,但可以让大鼠LKB1、AMPK蛋白水平有上升的趋势;同时杨坡等^[18]还认为运动可以激活AMPK及其上游复合物自噬启动因子1(UNC51-like kinase 1, ULK1),而活化后具有酶活性的ULK1通过磷酸化自噬蛋白ATG13和FIP200,也可以改善胰岛 β 细胞的功能。另刘倩雯等^[19]对DKD患者进行负荷量70%~80%的抗阻运动后,DKD患者血糖、糖化血红蛋白、血肌酐等水平显著下降。因此,运动不仅使LKB1、AMPK含量上升,也可以通过平衡胰岛 β 细胞的自噬去调控机体血糖。

1.2.3 运动调控CaMKII通路改善血糖稳态 骨骼肌的收缩可以使细胞 Ca^{2+} 浓度升高、钙调蛋白复合体的数量增加;而在与 Ca^{2+} 相关的钙调蛋白信号通路中,钙调蛋白依赖的蛋白激酶II(calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)也是骨骼肌摄取葡萄糖的重要分子^[20]。同时WITCZAK等^[21]指出,在抑制CaMKII基因表达的骨骼肌中,虽然CaMK活性降低了35%,葡萄糖摄取量降低了30%,但GLUT4蛋白含量没有改变且AMPK磷酸化程度显著增加。SMITH等^[22]指出有氧运动可以让大鼠CaMKII在骨骼肌纤维核周磷酸化程度增加,GLUT4 mRNA含量增加2.2倍,蛋白含量增加1.8倍。同时COMBES等^[23]证实,在高强度间歇训练(high intensity interval training, HIIT)后检测健康受试者股外侧肌中的AMPK、CaMKII,其磷酸化的程度相比于静息时增加了2.9、2.7倍,而在3 h后再次检测,AMPK、CaMKII的磷酸化水平均未增加。因此,运动需要达到一定强度才能更好地激活CaMKII,而CaMKII、AMPK在调控机体血糖机制方面可能存在一定的重叠。

1.2.4 运动调控mTOR通路改善血糖稳态 使用mTOR抑制剂可以在抑制mTOR通路的同时使机体发生抗炎、抗增殖、自噬启动等;而当机体处于疾病状态时,mTOR一般处于激活状态^[24]。在刘霞等^[25]研究中,高脂膳食组mTOR、S6K1 mRNA表达量上升,而有氧运动可使两者表达量下降且使PI3K、AMPK蛋白量增加。但张杰^[26]指出有氧与抗阻运动可以使正常大鼠mTOR的磷酸化程度增加且抗阻运动比有氧运动磷酸化程度更高。同时较早的研究也证明,运动后健康受试者的运动腿和非运动腿mTOR的磷酸化水平提高了45%~65%,且AMPK的磷酸化水平也增加了40%^[27]。因此,在疾病状态下,运动可以提升AMPK活性从而抑制mTOR活性,进而使机体产生抗炎、抗增殖、自噬启动等反应;而在机体健康状态下运动使mTOR磷酸化水平提高,则可能是某种代谢所需。

综上所述,运动可以通过IRS1/GLUT4、AMPK、CaMKII、mTOR通路去调节骨骼肌对葡萄糖的吸收,从而去改善外周胰岛素抵抗,进而使血糖达到稳态以延缓DKD的病程。同时上述通路间又是相互联系、相互作用的。

2 运动与肾脏氧化应激与炎症

2.1 DKD与肾脏氧化应激与炎症

线粒体不仅在能量与活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生、线粒体自我增殖、线粒体分化等过程中起关键作用,而且还调节其他细胞的增殖、分化、炎症等^[28]。经高糖处理的小鼠肾小球内皮细胞呼吸储备能力显著降低,且与正常小鼠对比DM小鼠肾脏线粒体ROS增加、肾足细胞有丝分裂功能受损^[29];同时ZHOU等^[30]指出经高糖处理后的肾足细胞中沉默信息调节因子2相关酶1(silence information regulator 1, Sirt1) mRNA水平降低,且当DM小鼠肾脏颗粒蛋白前体(progranulin, PGRN)基因被敲除时,Sirt1基因表达水平降低、PGC-1 α 乙酰化水平显著升高。另在DKD的情况下,肾脏中内质网蛋白错误折叠还会影响其蛋白表达以及糖基化过程,从而使机体蛋白尿排泄、肾脏炎症反应增加;此外,内质网也可通过一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)解耦反应产生一定量的ROS^[31]。

对于DKD来说,肾小球内皮细胞(glomerular endothelial cells, GECs)功能障碍是DKD的早期表现,之

后持续的高血糖以及肾脏不断增加的ROS, 可以使肾脏NOS基因表达被抑制, 一氧化氮(nitric oxide, NO)水平减少^[32-33]; 同时晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)也会不断聚集且与肾脏中胶原等进行共价结合, 这不但会导致肾小球基底膜增厚且可诱导系膜细胞合成更多的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 还可以激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、PI3K/AKT/mTOR等通路降低抗氧化酶、谷胱甘肽、NOS的水平^[34-35]; 此外, 部分葡萄糖也可以通过多元醇途径生成更多的果糖与还原型辅酶I(reduced coenzyme I, NADH), 而不断增加的NADH不仅可以通过线粒体电子呼吸链产生更多的ROS, 还可以通过糖酵解途径、三羧酸循环途径产生更多的甘油二酯^[36]; 而持续的高血糖以及甘油二酯又可以激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)通路, 活化后的PKC通路不仅可以抑制NOS基因的表达, 还可以激活NF- κ B通路^[37]。同时YUNG等^[38]在DM小鼠肾小管间质中不仅观察到PKC mRNA增加, 也观察到转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)与纤维连接蛋白I、纤维连接蛋白III、纤维连接蛋白IV型的胶原蛋白的mRNA增加。

综上所述, DKD肾脏氧化应激与炎症的发生是多种因素共同作用的结果; 其中肾脏线粒体功能障碍、肾内皮细胞功能障碍、AGEs聚集、多元醇途径的激活、PKC途径的激活又是导致肾脏氧化应激与炎症的主要原因, 而在这几方面的相互影响、相互作用的情况下, 又可以引起肾脏相关结构功能丧失与相关细胞的凋亡。基于此, DKD将会向更差的方向发展。

2.2 运动减轻肾脏氧化应激与炎症

RODRIGUES等^[39]证实, 8周的有氧运动不仅让DM肥胖大鼠肾皮质脂质过氧化水平降低, 还可以让其肾脏NO、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, eNOS)水平提高, 内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, iNOS)水平降低。同时王莎莎^[40]在研究中运用易筋经联合弹力带进行抗阻训练可以使超重或肥胖的患者肾窦脂肪面积下降, 且在第6个月时效果最显著。另SOUZA等^[41]证明, 中等强度的有氧运动可以使DM小鼠肾小球中巨噬细胞、淋巴细胞数量减少, NF- κ B的基因表达水平减少, 肾间质中TGF- β 1 mRNA表达水平减少; 此外LIU等^[42]也观察到有氧运动可以上调DM小鼠肾脏SIRT1

基因的表达水平以及抑制NF- κ B乙酰化; 同时在刘晓晨等^[43]的研究中, 有氧运动在降低DKD小鼠肾脏ROS水平、增加总超氧化物歧化酶活性的同时, 也可以通过Nrf2/HO-1通路使核转录NF-E2相关因子2(nuclear factor erythroid-related factor 2, Nrf2)蛋白量、近端小管中血红素氧合酶(heme oxygenase-1, HO-1)的蛋白量增加。另在临床应用中, 张贝妮^[44]采用1周3次的下肢功率自行车对透析患者进行抗阻运动4周, 可使其血清丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平下降, 且在继续进行运动至16周后, 血清MDA水平将显著下降。相反ABREU等^[45]对CKD患者进行的3个月抗阻运动中, 患者虽Nrf2 mRNA、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px) mRNA表达水平增加, 但NF- κ B表达水平却无明显变化。同时, 陈丽娜等^[46]对健康大鼠进行力竭抗阻运动后观察到大鼠尿酸、ROS、iNOS蛋白等水平均显著高于对照组, 且伴随肾小球体积增大、基底膜增厚、系膜基质增生。

综上所述, 运动对DKD肾脏氧化应激与炎症的干预是通过激活SIRT1/NF- κ B、Nrf2/NF- κ B、Nrf2/HO-1通路以及上调抗氧化酶活性、增加NO合成等来实现的; 而抗阻运动虽然可以使Nrf2、GSH-Px表达水平增加, 但其对DKD具体作用通路还未被阐明且抗阻运动是否适用于临床联合干预以及如何规划运动量等均需进一步研究。

3 运动与RAAS

3.1 DKD与RAAS

RAAS在人体内广泛分布, 其通过调节水、电解质、循环血压的平衡来维持机体血流动力的稳定。同时RAAS又由两个轴, 即升压轴与降压轴组成。在升压轴中, 肾素可以使血管紧张素原转化为血管紧张素I(AngI), 而AngI在血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)的作用下又可转化为AngII; 作为升压轴的主要效应物AngII, 其作用于AngII型受体1(Ang type II receptor 1, AT1R)可使机体小微动脉收缩, 促进肾脏水、钠重吸收以及醛固酮的释放。对于降压轴来说, 则是由ACE2、内源性七肽[Ang-(1-7)]、AT2R、Mas受体构成的^[47-48]。在DKD中, RAAS升压轴会被持续激活, 使入球小动脉、肾小球压力增加, AngII、ROS产生增多, 导致ECM增加、系膜细胞产生更多的TGF- β 1, 从而导致肾小球硬化与纤维化^[49]。而在LIU等^[50]研究中,

DM大鼠经ACE2基因转染后,大鼠的血压、尿蛋白排泄量、肾脏硬化指数均降低,TGF- β 1与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) mRNA表达下调的同时,还伴随着超氧化物歧化酶活性增加、Ang-(1-7)浓度增加、足细胞相关蛋白Nephrin含量上升。因此,在DKD的情况下,RAAS升压轴被过度激活且肾脏AngII及其介导的下游成分含量是升高的,而降压轴与肾脏ACE2及其介导的下游成分则是被抑制的。

RAAS不仅可以通过影响小动脉平滑肌直接发挥升血压作用,还可通过刺激醛固酮的产生来间接发挥升血压作用;同时AngII也可以作用于肾上腺皮质球状带来促进醛固酮的合成^[51]。XUE等^[52]指出,DM大鼠肾脏的醛固酮合成酶mRNA表达水平是对照组大鼠的12倍,而在使用AT1R拮抗剂后,肾脏醛固酮合成酶的mRNA表达水平显著下降。此外,XUE等^[53]的另一份报告中指出,双肾上腺切除的DM大鼠虽血糖、肾脏醛固酮含量升高,但其血浆醛固酮含量降低,且在使用醛固酮合成酶抑制剂后,DM大鼠除了血糖水平无变化外,其肾脏醛固酮含量、NF- κ B、TGF- β 1蛋白含量均降低。因此,在DKD情况下,全身醛固酮系统可以参与局部醛固酮系统的调节,而肾脏局部醛固酮含量的升高又可以加重肾脏炎症反应,进一步促进DKD的发展。

3.2 运动调节RAAS

研究表明,运动在激活ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴的同时可以抑制ACE/AngII/AT1R轴^[54]。MAGALHÃES等^[55]也指出,健康受试者在运动后不仅可以使尿AngII含量维持在较低水平,还可以使Ang-(1-7)的含量增加。同时SOMINEN等^[56]指出,有氧运动以及有氧运动联合二甲双胍干预DM小鼠在第2周时可以使尿ACE2表达水平降低且在第10周时还可使尿ACE2表达水平持续降低;此外,与对照组相比,运动也可以让DM小鼠肾小球ACE2表达水平增加。同时,在GUO等^[57]4年的追踪调查中,日常生活活动较少的DM患者肾小球滤过率、血肌酐水平、糖化血红蛋白水平等会增加,而进行中等强度的日常生活活动则可以降低以上代谢水平,从而减少其对肾脏的不利影响。另陈国志等^[58]指出肥胖大鼠血清醛固酮水平显著高于空白组,而通过运动干预后,肥胖大鼠血清醛固酮水平显著降低。相反,在杨玲等^[59]研究中,95%耗氧运动则可以让健康受试者血清醛固酮浓度

明显上升、血清AngII浓度上升,而低于75%耗氧运动组二者差别与安静组相比虽有上升趋势,但不显著。此外,刘传芝等^[60]证明早期DKD患者进行爬楼运动,将导致尿微量白蛋白、尿转铁蛋白免疫球蛋白等排泄加重。

综上所述,在DKD情况下,运动可以激活RAAS中ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴使入球小动脉、肾小球压力减小,AngII、ROS、ECM、TGF- β 1产生减少,从而减轻肾脏炎症反应以及肾小球硬化与纤维化程度。同时,在运动后,升压轴调控的醛固酮产生量则会减少;而对于健康个体来说,运动后血清醛固酮的增加则是有利于体液中Na⁺被重吸收以及维持循环血量的平衡;此外,强度过大运动也会造成RAAS的失衡。

4 小结

DKD是由DM引起的CKD,且其发病的主要机制为机体持续高糖环境下肾脏代谢与血流动力学的紊乱;尽管运动可以从改善血糖稳态、减轻肾脏氧化应激与炎症、调节RAAS方面去干预来延缓DKD的疾病进程,但运动对其具体作用机制及通路均需更深入的研究。同时DKD在临床的诊断中有明确的病程分期,而运动干预的方式与之联系研究却还不足,也需进一步深入研究。此外,由于DKD是心血管疾病的高危因素,因此在运动前应该进行运动负荷实验,确保适合自身的运动负荷。最后,根据国内外研究来看,中低强度的运动似乎更适合DKD患者。

参考文献(References)

- [1] 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(EXPERT GROUP OF NEPHROLOGY BRANCH OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Chinese guidelines for clinical diagnosis and treatment of diabetic kidney disease [J]. Chinese Journal of Nephrology), 2021, 37(3): 255-304.
- [2] KANALEY J A, COLBERG S R, CORCORAN M H, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the american college of sports medicine [J]. Med Sci Sports Exerc, 2022, 54(2): 353-68.
- [3] RICCIARDI C A, GNUDI L. Kidney disease in diabetes: from mechanisms to clinical presentation and treatment strategies [J]. Metabolism, 2021, 124: 154890.
- [4] WARREN A M, KNUDSEN S T, COOPER M E. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies [J]. Expert Opin Ther Tar, 2019, 23(7): 579-91.
- [5] AMARAL L S B, SOUZA C S, LIMA H N, et al. Influence of exercise training on diabetic kidney disease: a brief physiological

- approach [J]. *Exp Biol Med*, 2020, 245(13): 1142-54.
- [6] 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(CHINESE MEDICAL ASSOCIATION DIABETES SOCIETY. Guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes in China, 2020 edition [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2021, 13(4): 95.
- [7] MACHADO-NETO J A, FENERICH B A, RODRIGUES ALVES A P N, et al. Insulin substrate receptor (IRS) proteins in normal and malignant hematopoiesis [J]. *Clinics*, 2018, doi: 10.6061/clinics/2018/e566s.
- [8] LONG Y C, CHENG Z, COPPS K D, et al. Insulin receptor substrates Irs1 and Irs2 coordinate skeletal muscle growth and metabolism via the AKT and AMPK pathways [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(3): 430-41.
- [9] HAN J H, KIM M T, MYUNG C S. Garcinia cambogia improves high-fat diet-induced glucose imbalance by enhancing calcium/CaMKII/AMPK/GLUT4-mediated glucose uptake in skeletal muscle [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(10): e2100669.
- [10] JIANG P, REN L, ZHI L, et al. Negative regulation of AMPK signaling by high glucose via E3 ubiquitin ligase MG53 [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(3): 629-37, e5.
- [11] UM S H, FRIGERIO F, WATANABE M, et al. Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2004, 431(7005): 200-5.
- [12] WILLIAMSON D L, DUNGAN C M, MAHMOUD A M, et al. Aberrant REDD1-mTORC1 responses to insulin in skeletal muscle from type 2 diabetics [J]. *Am J Physiol I*, 2015, 309(8): R855-63.
- [13] KIRWAN J P, DEL AGUILA L F, HERNANDEZ J M, et al. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle [J]. *J Appl Physiol*, 2000, 88(2): 797-803.
- [14] 许国喜, 沈飞. 运动对胰岛素抵抗大鼠骨骼肌IRS-1与Tyr磷酸化及氧化应激的影响[J]. 西安体育学院学报(XU G X, SHEN F. Effects of exercise on IRS-1 and Tyr phosphorylation and oxidative stress in skeletal muscle of insulin resistance rats [J]. *Journal of Xi'an Institute of Physical Education*), 2012, 29(1): 89-93.
- [15] 付颖, 王耀光, 李永春. II型糖尿病大鼠运动后骨骼肌IRS-2、GLUT4含量及IRS-2磷酸化变化的时间特征[J]. 首都体育学院学报(FU Y, WANG Y G, LI Y C. Temporal characteristics of IRS-2, GLUT4 content and IRS-2 phosphorylation changes in skeletal muscle of type II diabetic rats after exercise [J]. *Journal of Capital Institute of Physical Education*), 2011, 23(4): 372-5.
- [16] 曾雨. 有氧运动调控Irf-1抑制脂肪沉积并经IRS1/PKB/AKT/GLUT4通路改善胰岛素抵抗[D]. 太原: 山西大学, 2021.
- [17] 王孝强. 有氧运动与膳食干预对IR大鼠胰岛LKB1/AMPK信号的影响[D]. 北京: 北京体育大学, 2017.
- [18] 杨坡, 张跃耀, 阿力木·热合曼, 等. 运动改善胰岛β细胞功能障碍的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报(YANG P, ZHANG Y Y, REHEMAN A, et al. Research progress on exercise improving islet β-cell dysfunction [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*), 2021, 43: 2402-8.
- [19] 刘倩雯, 王小双, 陈嘉仪, 等. 个体化营养及运动指导对糖尿病肾病患者血糖控制及预后的影响[J]. 临床护理杂志(LIU Q W, WANG X S, CHEN J Y, et al. Effects of individualized nutrition and exercise guidance on blood glucose control and prognosis in patients with diabetic nephropathy [J]. *Journal of Clinical Nursing*), 2020, 19: 39-41.
- [20] HUANG W C, XU J W, LI S, et al. Effects of exercise on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and lipid metabolism in *ApoE* knockout mice [J]. *Nutr Metab*, 2022, 19(1): 10.
- [21] WITCZAK C A, JESSEN N, WARRO D M, et al. CaMKII regulates contraction-but not insulin-induced glucose uptake in mouse skeletal muscle [J]. *Am J Physiol-Endoc M*, 2010, 298(6): E1150-E60.
- [22] SMITH J A, KOHN T A, CHETTY A K, et al. CaMK activation during exercise is required for histone hyperacetylation and MEF2A binding at the MEF2 site on the *Glut4* gene [J]. *Am J Physiol-Endoc M*, 2008, 295(3): E698-E704.
- [23] COMBES A, DEKERLE J, WEBBORN N, et al. Exercise-induced metabolic fluctuations influence AMPK, p38-MAPK and CaMKII phosphorylation in human skeletal muscle [J]. *Physiol. Rep*, 2015, doi: 10.14814/phy2.12462.
- [24] CHEN Y, ZHOU X. Research progress of mTOR inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 208: 112820.
- [25] 刘霞, 孙青, 陈志军. mTOR在运动干预高脂膳食大鼠胰岛素抵抗形成中的作用及机制研究[J]. 山东体育学院学报(LIU X, SUN Q, CHEN Z J. Study on the effect and mechanism of mTOR in the formation of insulin resistance in high-fat diet rats intervened by exercise [J]. *Journal of Shandong Institute of Physical Education*), 2015, 31(5): 57-61.
- [26] 张杰. 跑台和抗阻运动对骨骼肌葡萄糖摄取和mTOR信号通路的影响[J]. 基因组学与应用生物学(ZHANG J. Effects of treadmill and resistance exercise on glucose uptake and mTOR signaling pathway in skeletal muscle [J]. *Genomics and Applied Biology*), 2020, 39(9): 4263-9.
- [27] MASCHER H, EKBLOM B, ROOYACKERS O, et al. Enhanced rates of muscle protein synthesis and elevated mTOR signalling following endurance exercise in human subjects [J]. *Acta Physiol*, 2011, 202(2): 175-84.
- [28] TANG C, CAI J, YIN X M, et al. Mitochondrial quality control in kidney injury and repair [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(5): 299-318.
- [29] SUN J, ZHU H, WANG X, et al. CoQ10 ameliorates mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy through mitophagy [J]. *J Endocrinol*, 2019, 240(3): 445-65.
- [30] ZHOU D, ZHOU M, WANG Z, et al. PGRN acts as a novel regulator of mitochondrial homeostasis by facilitating mitophagy and mitochondrial biogenesis to prevent podocyte injury in diabetic nephropathy [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 524.
- [31] INAGI R, ISHIMOTO Y, NANGAKU M. Proteostasis in endoplasmic reticulum: new mechanisms in kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(7): 369-78.
- [32] 陈碧霞, 张利, 吴玲玲, 等. 糖尿病肾病内皮细胞损伤机制的研究进展[J]. 解放军医学杂志(CHEN B X, ZHANG L, WU L L, et al. Research progress on the mechanism of endothelial cell injury in diabetic nephropathy [J]. *PLA Medical Journal*), 2020, 45: 876-83.
- [33] FU J, WEI C, ZHANG W, et al. Gene expression profiles of glomerular endothelial cells support their role in the glomerulopathy of diabetic mice [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(2): 326-45.
- [34] RUNGRATANAWANICH W, QU Y, WANG X, et al. Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related

- diseases and alcohol-mediated tissue injury [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(2): 168-88.
- [35] SANAJOU D, GHORBANI HAGHJO A, ARGANI H, et al. AGE-RAGE axis blockade in diabetic nephropathy: current status and future directions [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 158-64.
- [36] YAN L J. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: role of the polyol pathway [J]. *AMEM*, 2018, 1(1): 7-13.
- [37] YAN L J. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress [J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 137919.
- [38] YUNG S, CHAU M K, ZHANG Q, et al. Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54501.
- [39] RODRIGUES A M, BERGAMASCHI C T, FERNANDES M, et al. P2X(7) receptor in the kidneys of diabetic rats submitted to aerobic training or to *N*-acetylcysteine supplementation [J]. *PLoS One*, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0110078.
- [40] 王莎莎. 运动减少肾窦异位脂肪沉积改善肾脏早期缺氧损伤的作用研究[D]. 上海: 上海体育学院, 2022.
- [41] SOUZA C S, DE SOUSA OLIVEIRA B S, VIANA G N, et al. Preventive effect of exercise training on diabetic kidney disease in ovariectomized rats with type 1 diabetes [J]. *Exp Biol Med*, 2019, 244(9): 758-69.
- [42] LIU H W, KAO H H, WU C H. Exercise training upregulates SIRT1 to attenuate inflammation and metabolic dysfunction in kidney and liver of diabetic db/db mice [J]. *Nutr Metab*, 2019, 16: 22.
- [43] 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(LIU X C, WANG G F, ZHANG S F. Aerobic exercise can improve kidney oxidative stress damage in diabetic nephropathy model mice [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*), 2020, 24(17): 2712-7.
- [44] 张贝妮. 透析中阻抗运动对糖尿病血液透析患者营养状态的影响[D]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [45] ABREU C C, CARDOZO L, STOCKLER-PINTO M B, et al. Does resistance exercise performed during dialysis modulate Nrf2 and NF- κ B in patients with chronic kidney disease [J]? *Life Sci*, 2017, 188: 192-7.
- [46] 陈丽娜, 周刚, 吴乐, 等. 力竭运动对大鼠肾脏的影响[J]. 中国康复理论与实践(CHEN L N, ZHOU G, WU L, et al. Effects of exhaustive exercise on rat kidneys [J]. *Chinese Rehabilitation Theory and Practice*), 2016, 22: 789-92.
- [47] MIRABITO COLAFELLA K M, BOVÉE D M, DANSER A H J. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 186: 107680.
- [48] LAGHLAM D, JOZWIAK M, NGUYEN L S. Renin-angiotensin-aldosterone system and immunomodulation: a state-of-the-art review [J]. *Cells*, 2021, doi: 10.3390/CELLS10071767.
- [49] MALEK V, SURYAVANSHI S V, SHARMA N, et al. Potential of renin-angiotensin-aldosterone system modulations in diabetic kidney disease: old players to new hope [J]. *Rev Physiol Bioch P*, 2021, 179: 31-71.
- [50] LIU C X, HU Q, WANG Y, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 overexpression ameliorates glomerular injury in a rat model of diabetic nephropathy: a comparison with ACE inhibition [J]. *Mol Med*, 2011, 17(1): 59-69.
- [51] BUFFOLO F, TETTI M, MULATERO P, et al. Aldosterone as a mediator of cardiovascular damage [J]. *Hypertension*, 2022, 79(9): 1899-911.
- [52] XUE C, SIRAGY H M. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes, and angiotensin II type 1 receptor [J]. *Hypertension*, 2005, 46(3): 584-90.
- [53] SIRAGY H M, XUE C. Local renal aldosterone production induces inflammation and matrix formation in kidneys of diabetic rats [J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(7): 817-24.
- [54] NUNES-SILVA A, ROCHA G C, MAGALHAES D M, et al. Physical exercise and ACE2-angiotensin-(1-7)-mas receptor axis of the renin angiotensin system [J]. *Protein Peptide Lett*, 2017, 24(9): 809-16.
- [55] MAGALHÃES D M, NUNES-SILVA A, ROCHA G C, et al. Two protocols of aerobic exercise modulate the counter-regulatory axis of the renin-angiotensin system [J]. *Heliyon*, 2020, 6(1): e03208.
- [56] SOMINENI H K, BOIVIN G P, ELASED K M. Daily exercise training protects against albuminuria and angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) shedding in db/db diabetic mice [J]. *J Endocrinol*, 2014, 221(2): 235.
- [57] GUO V Y, BRAGE S, EKELUND U, et al. Objectively measured sedentary time, physical activity and kidney function in people with recently diagnosed type 2 diabetes: a prospective cohort analysis [J]. *Diabetic Med*, 2016, 33(9): 1222-9.
- [58] 陈国志, 张镜宇, 刘飞. 有氧运动对肥胖性高血压大鼠肾素-血管紧张素系统和心功能的改善作用[J]. 吉林大学学报(医学版)(CHEN G Z, ZHANG J Y, LIU F. Effects of aerobic exercise on renin-angiotensin system and heart function in obese hypertensive rats [J]. *Journal of Jilin University, Medical Science*), 2015, 41(3): 563-7.
- [59] 杨玲, 翁锡全, 林文弢, 等. 不同负荷运动对RAAS的影响[J]. 韶关学院学报(YANG L, WENG X Q, LIN W T, et al. Effects of different load exercises on RAAS [J]. *Journal of Shaoguan University*), 2019, 40(9): 77-81.
- [60] 刘传芝, 辛雨, 付晗. 运动激发前后早期糖尿病肾病患者尿液生物标志物含量的改变及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志(LIU C Z, XIN Y, FU H. Changes in urine biomarker content in patients with early diabetic nephropathy before and after exercise stimulation and their clinical significance [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*), 2020, 19(5): 509-12.