

# 肺高压患者的运动康复

李洁 严文文 宋浩明

**【摘要】** 运动康复能够改善肺高压患者的肺血流动力学参数和心功能,提高骨骼肌功能以及运动能力,改善生活质量,最终延长患者的远期生存时间。该文介绍肺高压患者运动康复的现状、康复方案以及可能的病理生理学机制。

**【关键词】** 肺高压;有氧运动康复;心肺运动试验

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.06.009

肺高压(PH)是指各种原因引起的海平面状态下静息时右心导管测定肺动脉平均压(mPAP)≥25 mmHg的临床病理生理综合征。依据 2018 年中华医学会心血管病学分会提出的中国肺高血压诊断和治疗指南最新分类,可以将其分为肺动脉高压(PAH)、左心疾病所致肺高压、缺氧和(或)呼吸系统疾病所致肺高压、肺动脉阻塞性疾病所致肺高压以及未知因素所致肺高压等 5 大类<sup>[1]</sup>。当前大部分相关治疗药物在改善 PH 患者右心功能障碍以及降低肺血管阻力方面的作用有限<sup>[2]</sup>。近年来国外多项临床随机对照、非对照、前瞻性、回顾性研究已经证实,无论是院内康复还是家庭康复,低强度或者中等强度的个体化运动康复可稳定和改善 PH 患者的血流动力学<sup>[3-7]</sup>,增加患者的肌力<sup>[8-10]</sup>,提高患者的运动能力以及社会适应能力<sup>[5-9,11-12]</sup>,改善患者的生活质量<sup>[5-6,8,11-12]</sup>,提高患者的 1、2、3 年的远期生存率<sup>[5-6]</sup>。康复治疗与药物治疗联合能使患者获益更多。

## 1 肺高压患者运动处方的制定

对 PH 患者进行运动康复前,应先进行心肺储备评估,常规采用心肺运动试验。心肺运动试验对评估 PH 患者心肺功能储备安全准确,最大摄氧量( $\text{VO}_2\text{max}$ )较纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和 6 min 步行试验(6MWT)更可靠<sup>[13]</sup>。

### 1.1 运动形式

依据目前临床试验结果,PH 患者的运动康复

推荐以有氧运动为主。有氧运动的常见方式为步行、快走、慢跑、功率自行车等。由于 PH 患者普遍存在外周肌肉以及全身骨骼肌功能受损,建议患者同时进行适当的抗阻训练,如哑铃、弹力带、负重器械、滑轮等<sup>[14]</sup>。中国家庭拥有功率自行车的数量十分有限,患者可以在基线治疗和(或)靶向治疗的基础上,尝试使用适合中国人群的运动训练方法,如快步行走、爬楼梯等,还可结合传统的八段锦或太极拳等,制定适合中国 PH 患者的运动治疗方案<sup>[15-16]</sup>。

### 1.2 运动强度

在实施运动康复前,应保证 PH 患者在最优化药物治疗后达到临床稳定至少 2 个月或者更长时间<sup>[3,8]</sup>。要密切关注患者在运动中以及运动后的不良反应,因为不良事件多发生在患者运动后几个小时内<sup>[8]</sup>。由于目前开展的临床研究纳入的病例数有限,国内尚无相关的指南推荐 PH 患者精准的运动强度,但是运动康复对于 PH 患者的作用已经得到初步证实。不同类型的 PH 患者运动耐量和血流动力学改变不同<sup>[8]</sup>,其运动康复的强度也有差异。当前研究推荐根据心肺运动试验中的最大心率、 $\text{VO}_2\text{max}$ (一般用峰值耗氧量 peak  $\text{VO}_2$  替代)、6MWT 以及患者在运动中的表现来制定个体化的运动处方。与急性心肌梗死(AMI)后运动康复相比,PH 患者的运动康复仍然比较保守,一般需要临床稳定至少 2 个月才能够进行运动康复,而 AMI 后的运动康复强调在病情控制后尽早开始,一般在院内患者即已开始针对恢复日常生活活动能力的低量、被动的康复运动,对低危和有选择的中危患者可在远程心电监测情况下接受家庭心脏康复治疗<sup>[17]</sup>。另外,由于  $\beta$  受体阻滞剂已经成为 AMI 和

基金项目:国家自然科学基金(8170020550)

作者单位:200092 上海,同济大学医学院(李洁);200065 上海,同济大学附属同济医院心内科(严文文、宋浩明)

通信作者:宋浩明, E-mail: songhao-ming@163.com

心力衰竭(心衰)患者二级预防用药,有研究显示 AMI 患者无氧阈值时心率明显低于传统运动试验中的靶强度(65%~75%)最大预测心率下限,提示以心率作为患者运动强度设定的标准并不准确<sup>[18]</sup>,但 PH 患者目前仍然主要以心率确定运动处方。在进行运动康复时,同时对 PH 患者进行呼吸功能训练可能效果更明显。

在 Ehlken 等<sup>[3]</sup>的研究中,对 PAH 和慢性血栓栓塞性肺高压(CTEPH)患者采用 $\geq 1.5$  h/d 的低负荷(10~60 W)间歇性功率自行车训练或步行训练结合低负荷(0.5~1 kg)上肢抗阻训练和呼吸功能训练的运动方式,运动强度为达到初始心肺运动试验中 60%~80%的最大心率的强度,结果显示与对照组相比,实验组的 6MWT、生活质量(QOL)、运动能力均有明显提高,peak  $\text{VO}_2$ 、mPAP、肺血管阻力指标也有明显改善,但 NT-proBNP 未见统计学差异。Fukui 等<sup>[4]</sup>也对 CTEPH 患者进行了运动康复研究,研究中采用 12 周间歇性功率自行车训练和步行训练结合下肢低强度抗阻训练的运动方式,运动强度为达到 40%~60%的最大心率或 Borg scale 12~13 级,结果提示 PH 患者的 peak  $\text{VO}_2$  较前有明显的改善,但 6MWT、QOL、肺血流动力学指标未见明显改善。推测这两个研究结论有差异的原因可能为:(1)患者肺动脉压力不同,入选患者的 mPAP 分别为( $24.7 \pm 6.4$ ) mmHg 和( $41.0 \pm 11.7$ ) mmHg,提示运动康复对改善轻度 PH 患者血流动力学可能更佳;(2)Fukui 等的研究未进行上肢和呼吸肌功能训练,而上肢肌肉与呼吸肌功能不全会限制患者的运动能力。

综合国内外所有 PH 相关运动康复临床研究,共有 6 项临床随机对照研究(包括 143 例 PH),推荐 PH 患者运动康复的强度为达到心肺运动试验中最大心率的 60%~80%或者达到 peak  $\text{VO}_2$  的 50%~80%<sup>[5-6,19]</sup>。运动中要严密监测患者的血氧饱和度和心率,维持运动中血氧饱和度 $>85\%$ ,心率 $<120$  次/min。建议运动康复 3 个月后进行心肺运动试验,再次评估其心肺储备功能,进一步调整运动方案。对于抗阻运动,PH 患者应先进行一次最大重复负荷量的测量,然后以此次的最大重复负荷量为起始训练量,逐渐增加到中等强度(RPE 11~13)<sup>[8,20]</sup>。然而,在临床实践中一些 PH 患者对于自身疾病缺乏充分认识,会出现过高或过低估计自己运动能力的情况,使运动过度或不足。

因此,在制定运动处方时,对患者进行基线运动能力的评估与心理指导也十分重要<sup>[5-6]</sup>。

### 1.3 运动频率

根据现有的国内外多项研究结果,推荐 PH 患者进行有氧运动的频率应当至少 3 d/周,最好保持在 5~7 d/周<sup>[6,20]</sup>,抗阻运动的频率应当保持在 2~3 次/周,每次 1~3 组,每组 10~15 次的重复次数,包含 8~10 种的不同形式的上肢或者下肢训练<sup>[10,20]</sup>。

### 1.4 运动持续时间

PH 患者的有氧运动康复推荐每次可以控制在 30~60 min<sup>[5,17,21]</sup>,应当使患者分阶段逐步达到靶强度的运动水平,训练时运动锻炼和休息可以交替,以患者感到轻微或者中等程度的疲劳为目标。对于抗阻运动,建议每次 20~30 min<sup>[10]</sup>。有氧运动和抗阻运动可分开或者交叉进行。

## 2 运动康复对 PH 患者作用的机制

运动康复提高 PH 患者运动能力的具体机制尚未完全明确,可能与运动康复可改善 PH 患者骨骼肌有氧代谢、机体炎性反应状态,促进肺血管新生以及改善右室重构及纤维化等有关。

有研究提示运动康复可以提高 PH 患者股四头肌 I 型肌纤维的占比和细胞氧化酶的活性,同时明显增加股四头肌血管数量,这可能是患者运动能力提高的原因<sup>[4]</sup>。有动物实验提示运动可以调节肿瘤坏死因子样弱凋亡因子(TWEAK)/核因子 $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )信号通路,抑制 PAH 运动组大鼠 TWEAK 以及肌萎缩素 1(atrogin-1)的表达,并诱导基质金属蛋白酶(MMP)由 MMP-9 向 MMP-2 转变<sup>[21]</sup>。Colombo 等<sup>[22]</sup>的研究中提示有氧运动有助于过氧化氢( $\text{H}_2\text{O}_2$ )/血管内皮细胞生长因子(VEGF)/磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)信号转导,提高大鼠肺组织中的  $\text{H}_2\text{O}_2$  水平,使 VEGF 表达增加,从而刺激新生血管的形成。运动还可以提高大鼠同源性磷酸酶-张力蛋白(PTEN)活性,抑制磷酸肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)病理性的血管生成通路;刺激血管生成因子-1(Ang-1)的表达,通过糖原合成激酶(GSK)通路使 Akt 磷酸化,激活生理性的血管生成通路,促进肺组织新生血管形成。

Moreira-Gonçalves 等<sup>[23]</sup>发现,运动抗纤维化的作用与抗炎作用有关,表现为运动组 PAH 大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )/白细胞介素-10(IL-10)比值降低,内皮素-1(ET-1)mRNA 表达水平下调,从

而抑制成纤维细胞生长因子诱导信号通路,降低胶原表达以及右心室纤维化;而且运动能够使 PAH 大鼠心肌重构标志物心肌肌浆网钙 ATP 酶 2a (SERCA2a)和 VEGF mRNA 水平增加,其原因可能是运动能够改善心肌细胞的钙调控。

### 3 小结

对于治疗后稳定的 PH 患者进行运动康复安全有效,只有极少数 PH 患者在运动康复中发生呼吸道感染等不良反应。多项研究提示中重度的 PH 患者也能从运动康复中获益,运动康复将成为 PH 患者治疗中的重要部分,但运动康复方案的制定以及对于 PH 患者的疗效仍然需要更多大样本、多中心、前瞻性、随机临床试验进一步验证。

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(12):933-964.
- [2] Grunig E, Eichstaedt C, Barbera JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2019, 53(2):1800332.
- [3] Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial[J]. Eur Heart J, 2016, 37(1):35-44.
- [4] Fukui S, Ogo T, Takaki H, et al. Efficacy of cardiac rehabilitation after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Heart, 2016, 102(17):1403-1409.
- [5] Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(1):375-381.
- [6] Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension[J]. Respiration, 2011, 81(5):394-401.
- [7] Raskin J, Qua D, Marks T, et al. A retrospective study on the effects of pulmonary rehabilitation in patients with pulmonary hypertension[J]. Chron Respir Dis, 2014, 11(3):153-162.
- [8] Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2012, 40(1):84-92.
- [9] Inagaki T, Terada J, Tanabe N, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary study[J]. Respir Investig, 2014;52(6):357 - 364.
- [10] Chia KS, Faux SG, Wong PK, et al. Randomised controlled

trial examining the effect of an outpatient exercise training programme on haemodynamics and cardiac MR parameters of right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension: the ExPAH study protocol[J]. BMJ Open, 2017, 7(2):e014037.

- [11] Babu AS, Padmakumar R, Nayak K, et al. Effects of home-based exercise training on functional outcomes and quality of life in patients with pulmonary hypertension: a randomized clinical trial[J]. Indian Heart J, 2019, 71(2):161-165.
- [12] Koudstaal T, Wapenaar M, Van Rans D, et al. The effects of a 10-wk outpatient pulmonary rehabilitation program on exercise performance, muscle strength, soluble biomarkers, and quality of life in patients with pulmonary hypertension[J]. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2019, 39(6):397-402.
- [13] 罗勤, 柳志红, 马秀平, 等. 心肺运动试验在评价肺动脉高压患者心功能中的应用[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(6):497-500.
- [14] Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update[J]. Circulation, 2007, 115(20):2675-2682.
- [15] 张雯, 金先桥, 陈文华, 等. 慢性阻塞性肺病传统康复运动处方的制定[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28(12):834-837.
- [16] 赵十妹, 杨媛华, 邝士光, 等. 肺动脉高压患者运动训练方法的研究[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(16):1250-1255.
- [17] 中国康复医学会心血管病专业委员会. 中国心脏康复与二级预防指南 2018 精要[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(11):802-810.
- [18] 沈玉芹, 王乐民. 慢性心力衰竭与运动康复[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(9):731-733.
- [19] Gonzalez-Saiz L, Fiuza-Luces C, Sanchez-Gomar F, et al. Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: the WHOLEi + 12 trial [J]. Int J Cardiol, 2017, 231:277-283.
- [20] Squires RW, Kaminsky LA, Porcari JP, et al. Progression of exercise training in early outpatient cardiac rehabilitation: an official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation [J]. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2018, 38(3):139-146.
- [21] Nogueira-Ferreira R, Moreira-Goncalves D, Silva AF, et al. Exercise preconditioning prevents MCT-induced right ventricle remodeling through the regulation of TNF superfamily cytokines[J]. Int J Cardiol, 2016, 203:858-866.
- [22] Colombo R, Siqueira R, Conzatti A, et al. Exercise training contributes to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/VEGF signaling in the lung of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension [J]. Vascu Pharmacol, 2016, 87:49-59.
- [23] Moreira-Goncalves D, Ferreira R, Fonseca H, et al. Cardioprotective effects of early and late aerobic exercise training in experimental pulmonary arterial hypertension[J]. Basic Res Cardiol, 2015, 110(6):57.

(收稿:2020-05-21 修回:2020-07-28)

(本文编辑:丁媛媛)