

慢性阻塞性肺疾病康复研究进展

赵磊¹ 刘荣玉^{1,2}

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者除了肺部原发疾病外, 病情严重程度尚涉及运动减少、相对社会孤独、情感障碍 (主要是抑郁)、肌肉萎缩、体重减轻等一系列不仅仅囿于肺部的伴发病^[1-3], 而这些伴发病通过有效的干预和治疗是可以好转和改善的。目前对于稳定期 COPD 患者的主要管理办法是推行肺康复计划^[4], 在肺康复的具体实践中以运动训练最为重要, 是肺康复方案的主要组成部分。本文试就 COPD 患者运动康复的进展作一综述。

1 康复训练的目标肌群

运动所训练的肌群主要是呼吸肌和外周四肢肌。Paltiel 等^[5]在研究中发现单独训练呼气肌能够提高 COPD 患者的呼气肌的力量和耐力, 却没有减轻患者的喘息感。COPD 患者存在参与有氧代谢的 I 型和 II a 型肌纤维萎缩, 纤维类型转化及重新分布, 氧化酶能力下降^[6], 外周四肢肌中 I 型和 II a 型肌纤维中中解耦联蛋白-3mRNA 的水平与正常对照比较明显下降, 达 44%^[7]。目前肺康复训练的重点是四肢骨骼肌及部分辅助呼吸肌的训练, 目标肌群以股四头肌为主。Ortega 等^[8]研究在校订的功率自行车上进行耐力训练, 运动强度为在最大增量运动实验时最大运动功率的 70%, 力量训练训练的肌群包括背阔肌、胸大肌、肱三头肌、股二头肌、腓肠肌和股四头肌, 持续 12 周, 发现无论是力量训练还是耐力训练都改善了喘息。Spruit 用专业运动器械比较了 COPD 患者骨骼肌阻力和耐力训练, 结果发现两者的效果近似, 改善 COPD 患者的外周肌力量、运动能力和生存质量^[9]。由此可见, 外周骨骼肌的训练确实能提高患者的运动能力和生存质量, 是目前肺康复研究中的重点。

2 运动形式

尽可能多得包括身体的大部分肌群, 维持一定的节律持续运动, 可以是耐力穿梭步行, 踏功率自行车, 划船, 游泳等。运动形式应包括力量和耐力训练。Ortega 在比较耐力训练、力量训练, 以及联合耐力和力量训练这三种运动方式时, 发现联合训练是较好的运动形式, 在提高运动能力上优于单纯一种运动方式^[6,8]。对于受限于喘息或疲劳而不能完成高强度持续运动 (运动量大于等于增量运动实验中获得的最大功率 70%) 的患者, 间断训练 (50% 的最大运动功率为运动量, 运动与恢复的时间为 1:2 交替进行, 20s 在 50% 的最大功率, 40s 在 20% 的最大功率, 共持续 20min, 交替进行 12—15 次) 是较佳的选择, 这种运动形式允许患者有一定的运动恢复期, 避免了乳酸的过度积累, 效果同样满意^[9]。Sabapathy^[10]在实验中比较了 10 例中度 COPD 患者在不同的 2 天内分别以间歇 (运动 1min, 休息 1min 交替进行) 和连续的方式完成自身增量运动实验中最大功率的 70% 运动量, 结果完成间歇运动的

患者摄氧量、二氧化碳生成量、通气量、心率、血浆乳酸盐浓度、喘息程度都低, 而且在一次运动能力耗竭前完成的功率高于连续运动 (71vs31KJ)。由此可见, 间歇运动形式和连续运动形式均可, 可视临床和科研的需要而定。当然如果能在康复训练的同时增加长期氧疗则效果更佳^[11]。

3 控制呼吸训练

主动呼气、深慢呼吸、缩唇呼吸、放松治疗、特殊体位、吸气肌训练及腹式呼吸, 能达到降低胸廓的过度充气, 增加气体交换, 增加呼吸肌的力量、耐力和优化胸腹运动模式的目的。Lötters 等^[12]对 15 个随机对照实验进行 meta 分析, 其中共有 200 例 COPD 作为实验组, 183 例 COPD 作为对照, 研究证明通过控制呼吸训练, 患者的膈肌、肋间外肌的 I 型和 II 型肌纤维增粗, 数量增加, 喘息和夜间氧去饱和时间 (氧饱和度下降 4%) 减少, 但是单独控制呼吸训练对于患者的运动能力并没有明显提高, 而在联合了运动训练的亚组却差异明显。说明单纯的控制训练在改善患者的生存质量及运动能力上作用有限, 其效果多是联合运动训练的结果所得。

4 运动强度和运动时间

不论是高强度 (最大运动能力的 60% 或超过无氧阈) 还是低强度 (最大运动能力的 30%) 运动训练都能增加患者的运动耐力, 而高强度运动训练患者有氧运动时间延长, 使患者在生理上获益 (骨骼肌纤维增粗, 氧化酶含量升高, 摄氧能力提高, 同等运动量时的通气需要和乳酸含量下降)^[13]。在监测运动强度方面, 可以用心率、平板运动速度、穿梭运动速度或功率自行车运动实验中所获得的运动负荷。传统的方法是用目标心率来校正和监测运动强度, 但是 COPD 患者运动受限是因为呼吸机制、氧去饱和、喘息等, 用心率作为监测运动强度可能不太恰当^[14]。有研究^[15]用增量运动实验时 0 至 10 分的评级标准, 评价呼吸困难级别来获得理想的运动强度。此种方法的准确性在较高运动水平 (大约 80% 的峰值氧耗量) 时优于较低运动水平 (大约 50% 的峰值氧耗量)。另有试验用耐力穿梭步行运动作为 COPD 患者康复训练的方式时, 先进行平板运动实验测出患者的峰值氧耗量, 然后再分别测算平板运动实验达到患者峰值氧耗量 75%、85%、95% 时的步行速度, 以此作为耐力穿梭运动的强度指标, 这种方法较为准确, 科学, 可以作为指导患者肺运动训练的强度指标^[16]。较为简易的强度设置可选用 6min 步行距离 (6min walk distance,

1 安徽医科大学第一附属医院老年呼吸内科, 合肥, 230022

2 通讯作者: 刘荣玉 (安徽医科大学第一附属医院老年呼吸内科, 230022)

作者简介: 赵磊, 男, 主治医师

收稿日期: 2005-09-01

6MWD), Michaela^[17]以 15min 内要求完成最好 6min 步行距离的 125% 距离为运动设置, 每天 3 次, 溶入日常生活中, 持续 6 个月, 提高了患者的生存质量及运动能力。Rick 等^[18]在比较临床常用的几种指标与最大氧耗量的相关及回归分析时发现, 6min 步行距离与体重的乘积(6min 做功量)与最大氧耗量相关因素最大, 并且列出回归方程式: 男性: $VO_2 = 299.76 + (0.013 \times 6\text{min 做功量})$, 女性: $VO_2 = 655.36 + (0.013 \times 6\text{min 做功量})$ 。Magali^[19]在 COPD 患者进行心肺联合运动测试和 6min 步行距离测试时发现 20% 的患者在 6min 步行距离测试时出现氧去饱和现象, 而在行心肺联合运动测试时却没有去饱和, 这是由于耐力测试时患者的代偿能力提高, 抗缺氧能力增强, 增量运动测试时却没有缓冲的时间。因此, 6min 步行距离测试在肺康复运动强度设置中占有重要地位。

在能够产生康复效果的训练时间上, 目前看, 康复周期以不少于 6 周为宜, 每周监视下运动 2—5 次, 每次持续 20—30min, 才能有一定的训练效果。但是肺康复对运动能力和生存质量的改善会随着康复训练的停止逐渐丧失^[20-22]。

5 运动训练与心肺联合运动测试

心肺联合运动测试 (cardiopulmonary exercise testing, CPET) 可以在康复训练前提供运动训练的安全性指导、设定运动强度^[15-16], 而且在康复训练后能客观地反映及量化进步程度, 并优化进一步康复训练的强度, 与 6MWD 相比, CPET 能提供更为灵敏的康复变化^[23], 应用 CPET 证实了 COPD 康复训练后运动耐力和峰值氧耗量增加^[24], 通气量需要下降^[18], 骨骼肌氧化能力提高^[25]。有研究用 CPET 监测重度 COPD 患者进行康复训练时发现, 患者在生理上获益的同时没有发生乳酸酸中毒^[26]。Sala 等^[27]联合 CPET 和 P31 标记的核磁共振断层扫描观察患者的骨骼肌的能量代谢, 发现两者均能灵敏地反映出患者骨骼肌能量代谢的提高情况, 证明 CPET 在反映 COPD 患者康复运动诱导的外周四肢肌适应方面及评估训练效果方面有着重要意义, 在肺康复应用中有更为广阔的前景。当然在 CPET 的运动设置上不同的递增方案对患者的运动表现有一定的影响, 这要取决于对患者运动能力的初步评估^[28]。

6 康复评定

目前临床上常用的几种评估肺康复的指标, 包括: 6MWD, 慢阻肺生存质量问卷 (chronic respiratory questionnaire, CRQ), 休息时及 6min 步行距离时观察评分 (VAS), 基础和过度呼吸困难指数 (BDI/TDI), 圣乔治呼吸问卷 (St. George's respiratory questionnaire, SGRQ), Juan 在比较这些指标后发现: VSA, 6MWD, CRQ 是较好的评价工具^[29]。6MWD 因安全性较高, 与患者的心肺联合运动测试结果高度相关, 是目前常用的评估患者运动能力的重要工具。

7 展望

现有的证据已经证明经过肺康复训练可以逆转 COPD 患者肌肉功能紊乱, 协调步伐, 使患者走更远的距离而伴有较少的喘息, 从而提高生存质量。虽然在运动训练的最佳方

案, 方式和方案执行的许多问题尚有一定争议, 肺康复对于患者和其家人的生活影响程度上还探索不足, 健康经济问题才开始关注, 肺康复训练对 COPD 患者预后的研究还非常缺乏。但是, 通过从肺部向骨骼肌注意力的转移, 对肺疾病的失能机制的认识已经有了很大的进步。目前尚需要投入更多的研究, 以期在肺康复的生理机制上获得较多的证据, 支持肺康复的广泛开展。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National heart, lung and blood institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD website (www.goldcopd.com). Date updated: 1 July 2003.
- [2] American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(5 Pt 1): 1666—1682.
- [3] Paltiel W, Rasmi M, Marinella BK, et al. Specific expiratory muscle training in copd [J]. Chest, 2003, 124(2): 468—473.
- [4] Gosker HR, van Mameren H, van Dijk PJ, et al. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur Respir J, 2002, 19(4): 617—625.
- [5] Russell AP, Somm E, Debigare R, et al. COPD results in a reduction in UCP3 long mRNA and UCP3 protein content in types I and IIa skeletal muscle fibers [J]. J Cardiopulm Rehabil, 2004, 24(5): 332—339.
- [6] Ortega F, Toral J, Cejudo P, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(5): 669—674.
- [7] Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness [J]. Eur Respir J, 2002, 19(6): 1072—1078.
- [8] Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A, et al. Endurance and strength training in patients with COPD [J]. Chest, 2004, 125(6): 2036—2045.
- [9] Puhon MA, Büsching G, Van Oort E, et al. Interval exercise versus continuous exercise in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease—study protocol for a randomised controlled trial [J]. BMC Pulm Med, 2004, 4: 5.
- [10] Sabapathy S, Kingsley RA, Schneider DA, et al. Continuous and intermittent exercise responses in individuals with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2004, 59(12): 1026—1031.
- [11] Faager G, Larsen FF. Performance changes for patients with chronic obstructive pulmonary disease on long-term oxygen therapy after physiotherapy [J]. J Rehabil Med, 2004, 36(4): 153—158.
- [12] Lötters F, Van Tol B, Kwakkel G, et al. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis [J]. Eur Respir J, 2002, 20(3): 570—576.
- [13] Casaburi R, Patessio A, Ioli F, et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease [J]. Am Rev Respir Dis, 1991, 143(1): 9—18.
- [14] Zacarias EC, Neder JA, Cendon SP, et al. Heart rate at the estimated lactate threshold in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects on the target intensity for dynamic exercise training [J]. J Cardiopulm Rehabil, 2000, 20(6): 369—376.
- [15] Horowitz MB, Littenberg B, Mahler DA. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD [J]. Chest,

- 1996,109(5):1169—1175.
- [16] Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 1999, 54(3):213—222.
- [17] Michaela B, Carter T, Duke K, et al. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respiratory Medicine, 2000, 94(12):1184—1191.
- [18] Rick C, David BH, James S, et al. Predicting oxygen uptake for men and women with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84(8): 1158—1164.
- [19] Magali P, Fabienne D, Bernard P, et al. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD [J]. Chest, 2003, 123(5):1401—1407.
- [20] Green RH, Singh SJ, Williams J, et al. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2001, 56(2):143—145.
- [21] Clini E, Foglio K, Bianchi L, et al. In-hospital short-term training program for patients with chronic airway obstruction [J]. Chest, 2001, 120(5):1500—1505.
- [22] Guell R, Casan P, Belda J, et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: a randomized trial [J]. Chest, 2000, 117(4):976—983.
- [23] American Thoracic Society. Statement on 6-minute walk test [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1):111—117.
- [24] American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel [J]. Chest, 1997, 112(5):1363—1396.
- [25] Maltais F, LeBlanc P, Simard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 154(2 Pt 1):442—447.
- [26] Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(5):1541—1551.
- [27] Sala E, Roca J, Marrades RM, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(6): 1726—1734.
- [28] Miyahara N, Eda R, Takeyama H, et al. Cardiorespiratory responses during cycle ergometer exercise with different ramp slope increments in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Intern Med, 2000, 39(1):15—19.
- [29] Juan PT, Victor PP, Edward L, et al. Power of outcome measurements to detect clinically significant changes in pulmonary rehabilitation of patients with COPD [J]. Chest, 2002, 121(4):1092—1098.

· 综述 ·

脑缺血后神经发生与血管生成的联系与作用*

马璟曦¹ 罗勇^{1,2}

近年来,以神经干细胞(neural stem cells, NSC)为方向的研究以促进神经再生为治疗靶点,逐渐成为神经科学研究的热点之一。成年中枢神经系统中存在 NSC 的主要脑区是侧脑室外侧壁的室下带(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回的颗粒下层(subgranular zone, SGZ)。NSC 在一定条件下可增殖分化成神经元和胶质细胞,参与神经功能的修复过程,称为神经发生(neurogenesis)。

脑缺血后,机体神经功能恢复还存在着另一个修复再生过程—血管生成。脑的血管生成分为血管发生(vasculogenesis)、血管新生(angiogenesis)、动脉形成(arteriogenesis)三个相互联系的过程^[1]。血管发生指原始血管网的形成,通过血管母细胞分化为内皮细胞(endothelial cell, EC)形成迷宫样的血管网络。血管新生指新生的毛细血管从已存在的血管侧支的出芽与再塑,包括三个连续的环节:①血管舒张,内皮通透性增加,基底膜溶解;②EC 增生、迁移;③管腔形成,再塑,EC 分化成熟。动脉形成包括血管平滑肌的增生、迁移、分化及再塑,即血管平滑肌细胞与 EC 的相互作用。尽快恢复缺血区的血供,挽救濒临死亡的神经元、胶质细胞、EC,是治疗缺血性脑血管病的关键。

既往缺血性脑血管病的研究较注重 NSC,而对 EC 的关注不够。神经网络和血管网络复杂而有序分布以适应中枢

神经系统的功能,作为脑缺血后同一修复再生过程的不同方面的神经发生和血管生成,在缺血后同时被启动,并被精密、协调、统一地调控。但是这种神经血管再生的相互联系的机制十分复杂,涉及基因、分子、细胞、组织等许多方面,至今并不完全清楚。我们对脑缺血后“神经发生—NSC—EC—血管生成”之间可能存在的相互联系及其作用机制进行初步阐述,为协调神经血管网络的相互联系和充分发挥神经发生和血管生成的作用、有效治疗缺血性脑血管病提供新思路和新手段。

1 神经发生与血管生成联系与作用的相关概念

现在卒中治疗的研究热点正在转向脑缺血后神经和血管是怎样相互联系和它们的动态变化过程,并且出现了一些

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(30470606),重庆市科委攻关项目(渝科发计字[2003]43 号文,2003—7)、重庆市卫生局中医药科研项目(渝中医[2005]27 号文,2005—B—24)

1 重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆市神经病学重点实验室,重庆,400016

2 通讯作者:罗勇(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆市神经病学重点实验室,重庆,400016)

作者简介:马璟曦,男,在读硕士

收稿日期:2005-07-12