

·临床研究·

肺康复对老年慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清炎症因子的影响*

孙 丽^{1,2} 黄惠雪² 白 雪² 纪 红^{1,3}

摘要

目的:研究肺康复对老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者临床症状改善与血清炎症因子的变化。

方法:前瞻性地收集老年 COPD 稳定期患者,分为肺康复组和对照组,肺康复组进行 12 周的肺康复训练,对照组采用常规内科用药,2 组分别于治疗前后测定肺功能、6 分钟步行试验(6MWT)、COPD 患者自我评估测试(CAT)以及血清 C-反应蛋白(CRP),纤维蛋白原(Fbg),白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF- α)水平,并进行组内比较。

结果:共纳入老年 COPD 患者 51 例,分为 2 组,肺康复组 26 例,对照组 25 例。治疗 12 周后,与治疗前比较,肺康复组患者的 6MWT 增加、CAT 降低($P < 0.05$),肺功能的 FEV1%、FEV1/FVC 较治疗前明显增加($P < 0.01$);治疗后肺康复组的血清 CRP、TNF- α 水平均比治疗前下降($P < 0.05$),而肺康复组的 IL-6、Fbg 无明显变化($P > 0.05$)。对照组治疗前后肺功能、6MWT、CAT 及血炎症因子均有变化,但无显著性差异($P > 0.05$)。

结论:老年 COPD 稳定期患者通过肺康复治疗可以缓解呼吸困难症状,提高活动能力和耐力,延缓肺功能损害的进展;也可以降低部分血炎症因子的水平,有利于延缓 COPD 的进展。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;肺康复;肺功能;血清炎症因子

中图分类号:R563.3, R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2016)-04-0434-05

Effect of pulmonary rehabilitation on inflammatory factors in serum of senile patients with stable chronic obstructive pulmonary disease/SUN Li, HUANG Huixue, BAI Xue, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2016, 31(4): 434—438

Abstract

Objective: To investigate the effects of pulmonary rehabilitation (PR) on symptom improvements and levels of serum inflammatory factors in senile patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Method: Senile patients with stable COPD were included in a prospective, single center study. They were randomized into two groups, the control group were treated with regular therapy, while the intervention group were treated with both regular one and PR for 12 weeks. Pulmonary function, six-minute walk test (6MWT) and COPD assessment test (CAT), level of serum c-reactive protein (CRP), fibrinogen (Fbg), interleukin-6 (IL-6), and tumornecrosis factor- α (TNF- α) before and after treatment were compared between the two groups.

Result: Fifty-one patients with stable COPD were included into this study, 25 patients were allocated to the control group and 26 to the intervention group. Compared to the baseline before treatment, 6MWT, FEV1% and FVC improved significantly ($P < 0.01$), and CAT decreased ($P < 0.05$) in intervention group. The serum level of CRP and TNF- α decreased significantly after treatment in intervention group ($P < 0.05$). No statistical improvement revealed in IL-6, Fbg measurement in intervention group after PR. Patients in control group revealed no statistical significant improvement($P > 0.05$) in pulmonary function, 6MWT, CAT, and level of inflam-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.04.012

*基金项目:北京市海淀区科技项目(K2012011S)

1 辽宁医学院航天中心医院研究生培养基地,北京海淀区玉泉路15号,100049; 2 北京市中关村医院; 3 通讯作者

作者简介:孙丽,女,主任医师; 收稿日期:2015-03-23

matory factors after treatment.

Conclusion: In stable senile patients with COPD patients, PR has beneficial effects on pulmonary function by relieving dyspnea symptoms, improving activities of daily live, and slowing impairments on pulmonary functions. PR also showed beneficial effects on lowering inflammatory factor levels in the progress of COPD.

Author's address Postgraduate Education Base of Space Center Hospital, Liaoning Medical University, Beijing, 100049

Key word chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary rehabilitation; pulmonary function; inflammatory factors in serum

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以气流受限为特征的慢性肺部炎症性疾病,其气流受限不完全可逆,病情呈进行性发展,死亡率高,严重影响患者的劳动能力和生存质量^[1]。COPD的肺部炎症以炎性细胞聚集和炎性细胞因子浓度增高为特征^[2-4]。既往COPD的治疗主要是针对临床症状,没有有效的治疗手段。但随着大量的临床研究,对COPD发病机制的认识逐渐加深,在2006年发表的“慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)”第一次指出,COPD是一种可治可防的疾病,肺康复(pulmonary rehabilitation, PR)是COPD稳定期患者非药物治疗的重要方法之一。同时,越来越多的证据表明COPD的炎症反应不仅仅局限于肺部,而且存在系统性炎症,并伴随了全身多个系统的慢性病变——慢性全身性炎症综合征^[5]。

肺康复对进行性气流受限、严重呼吸困难而活动能力下降的COPD患者,可以改善其活动能力,提高生存质量。但肺康复在改善患者活动能力的同时,能否降低患者的全身血清炎症因子,目前仍存在争议。本研究拟通过测定老年COPD稳定期患者肺康复训练前后肺功能、6分钟步行试验(6 minutes walk distance test, 6MWT)、COPD患者自我评估测试(COPD assessment test, CAT)以及血清炎症

因子C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)的变化,并通过与对照组比较,进一步探讨肺康复对稳定期COPD患者的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2012年1月—2014年6月,在我院呼吸科住院及门诊就诊的COPD稳定期患者。纳入标准:所有患者病情稳定2周以上,均符合中华医学会呼吸病学分会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013年修订版)的诊断标准^[6]。排除标准:心功能不全、严重心律失常、重度肺动脉高压、患有其他肺部疾病如支气管扩张、哮喘、肺间质纤维化等、严重肝肾功能不全患者、近期严重手术外伤以及感染史、认知障碍和精神异常等。入组者签署知情同意书。

共纳入稳定期COPD患者51例,其中男性48例,女性3例,年龄60—78岁,平均年龄(68±6)岁。肺功能评估应用气流受限的程度进行分级,即以FVE1占预计值%为标准分级^[6],Ⅱ级13例,Ⅲ级29例,Ⅳ级9例。分为肺康复组26例,对照组25例,2组患者的年龄、肺功能、COPD分级、CAT、6MWT等方面差异无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 肺康复组和对照组治疗前的一般资料

($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	肺功能分级(例)			FVE1 (%)	FVE1/FVC (%)	CAT	6MWT
			Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级				
肺康复组	26	70±6	5	16	5	61.31±8.47	62.42±6.46	10.40±2.03	301.10±38.39
对照组	25	69±6	8	13	4	62.09±8.13	62.79±8.72	11.15±2.17	311.00±48.05

1.2 方法

肺康复组在常规治疗的基础上进行肺康复训练,对照组仅接受COPD常规治疗,且两组患者观察

期间药物治疗保持不变。所有入组患者在入组时行肺功能、6MWT、CAT以及血清炎症因子CRP、Fbg、TNF- α 、IL-6水平检查。

1.2.1 肺康复组。健康宣教:在肺康复训练过程中,根据患者接受理解能力的不同,提供个体化的健康教育指导,使其了解COPD疾病的相关知识,肺康复训练的安全有效,从而保证了康复的有效性和患者的依从性。

肺康复训练:肺康复组的26例COPD稳定期患者接受12周的肺康复训练,每例患者在进行康复训练前根据其肺功能及6分钟步行试验制订相对应的康复训练处方,设定康复训练强度,在指定的康复训练室训练,每周4—5次,有专业医护人员指导及监督。训练中监测患者血氧饱和度及心率,以小于患者最大预计心率(220-年龄)的60%为限。康复训练室的训练包括以下三种:①下肢肌肉训练:蹬车训练,每次10—15min,保证转数40—70次/min;②上肢伸展运动,提高上肢肌肉的运动量和耐力:每次5—10min,加强上肢肌力训练;③呼吸训练:缩唇呼吸和腹式呼吸,每次训练时间10min,每日3次。同时每日运动包括:步行运动:每次20—30min,步速50—80步/min,开始步行时以行走至患者略感气促和心率加快,逐渐加量,提高步行速度,延长行走时间,使心率达到最大预计心率的60%—70%。

1.2.2 对照组。对照组患者入组后继续COPD的常规药物治疗,观察过程中,用药保持一致,并电话随访2次,12周后复查肺功能、6MWT、CAT以及血清炎症因子CRP、Fbg、TNF- α 、IL-6水平。

1.2.3 肺康复效果评价。肺功能评估:肺功能检查使用德国Jaeger公司的MasterScreen Stiffision肺功能监测系统,测定第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(the forced expiratory volume in one second, FEV1%),第1秒用力呼气量/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)(FEV1/FVC)。

运动耐力评估:采用6分钟步行距离试验,让入组患者在事先标注好距离的病房走廊内以最大能力和速度往返行走6min,测定其行走的距离。

呼吸困难评估:采用COPD患者自我评估测试问卷进行评估。患者根据临床症状自我评估评分,总分为0—40分,临床症状越严重分数越高。

血清炎症因子检查:血液标本的采集和检测,晨起抽取空腹静脉血6ml $\times$ 3试管,分别离心取血清置入液氮中冻存待测。CRP采用免疫比浊法;Fbg采

用Von Clauss法;TNF- α 、IL-6采取酶联免疫分析法(ELISA)检测。标本采集后分别按各自试剂盒的说明进行操作。

1.3 统计学分析

采用SPSS 11.0统计分析软件,所有数据用均数 $\pm$ 标准差表示,每组治疗前后均数比较采用配对 t 检验,两组之间比较采用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 肺康复组与对照组治疗前后肺功能、CAT、6MWT的比较

2.1.1 两组肺功能比较:治疗前肺康复组和对照组肺功能FEV1%、FEV1/FVC比较差异无显著性意义。治疗后肺康复组患者肺功能FEV1%、FEV1/FVC与康复训练前比较明显提高。对照组肺功能治疗前后比较无显著差异。而且治疗后肺康复组的肺功能较对照组提高。见表2。

2.1.2 两组患者6分钟步行试验比较:经过12周的肺康复训练后,肺康复组的6分钟步行距离较康复前明显增加。而对照组治疗前后比较,6分钟步行距离无显著性差异,治疗后肺康复组的6分钟步行试验的距离较对照组增加。见表2。

2.1.3 两组患者经过治疗后呼吸困难的评价:肺康复组治疗前后的CAT问卷评分明显改善,对照组治疗前后比较差异无显著性意义,治疗后肺康复组的CAT问卷评分较对照组增加。见表2。

2.2 肺康复组与对照组治疗前后血清炎症因子的比较

肺康复组治疗后血清CRP水平均较治疗前下降,血清TNF- α 水平下降显著;Fbg、IL-6水平较康复前呈下降趋势,但无显著性差异。而对照组的血清炎症因子CRP、Fbg、TNF- α 、IL-6水平较治疗前有所下降,但差异无显著性意义。见表3。

3 讨论

近年来,人们逐渐认识到肺康复的重要性,多项肺康复临床研究和实验室数据证明肺康复在改善COPD患者临床症状,增强运动功能,提高生存质量和降低医疗费用等诸方面具有药物治疗难以起到的作用^[7],尤其是对进行性气流受限、严重呼吸困难而

表2 肺康复组与对照组治疗前后
肺功能、CAT、6MWT的比较

组别/时间	FEV1%	FEV1/FVC (%)	CAT (分)	6MWT (m)
肺康复组				
治疗前	61.31±8.47 ^①	62.42±6.46 ^①	10.40±2.03 ^①	301.10±38.39 ^①
治疗后	67.42±11.54 ^②	65.00±9.45 ^②	8.80±2.91 ^②	385.07±57.00 ^②
P值	<0.001	<0.001	0.036	0.011
对照组				
治疗前	62.09±8.13	62.79±8.72	11.15±2.17	311.00±48.05
治疗后	64.10±11.40	65.60±11.30	12.30±2.98	310.01±56.20
P值	0.082	0.10	0.055	0.061

①治疗前2组比较: $P > 0.05$; ②治疗后肺康复组与对照组比较: $P < 0.05$

表3 肺康复组与对照组治疗前后炎症因子的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别/时间	CRP(mg/L)	Fbg(mg/L)	IL-6(pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
肺康复组				
治疗前	3.73±2.70	318.27±63.67	9.82±7.58	7.45±1.98
治疗后	3.47±2.52	295.27±67.90	9.15±9.56	6.68±1.87
P值	0.028	0.65	0.543	<0.001
对照组				
治疗前	4.40±1.40	335.60±11.30	29.74±3.02	12.70±3.34
治疗后	4.36±1.48	332.14±13.44	29.30±2.98	12.40±3.21
P值	0.06	0.05	0.11	0.064

活动能力下降的COPD患者,可以改善其活动能力,提高生存质量^[8]。但肺康复在改善患者活动能力的同时,能否降低患者的全身血清炎症因子的水平,目前仍存在争议。

本研究通过测定COPD老年稳定期患者肺康复训练前后肺功能、6MWT、CAT以及血清炎症因子CRP、Fbg、TNF- α 和IL-6水平的变化,并与对照组比较,进一步探讨肺康复对稳定期COPD患者血清炎症因子的影响。

首先,本研究在对稳定期老年COPD患者12周有针对性的康复训练后,发现患者的肺功能、6MWT、CAT较治疗前和对照组均明显改善($P < 0.05$),尤其是肺功能FEV1%、FEV1/FVC显著提高($P < 0.01$)。提示肺康复训练对老年COPD稳定期患者具有积极的治疗意义,可以缓解呼吸困难,提高心肺运动的耐力,对COPD患者的阻塞性通气功能障碍有明显改善。

在临床效果如此明确的基础上,人们积极开展了其机制的探讨。首先Gan等^[9]纳入了14个针对稳定期COPD患者的临床研究,发现患者血中CRP、Fbg、TNF- α 水平和白细胞数量均较正常对照人群增

高,表明稳定期COPD患者系统性炎症持续存在。Broekhuizen等^[10]在102例稳定期COPD患者中,观察到48例患者血CRP水平增高,这部分患者的活动能力、6MWT、圣乔治呼吸问卷(The St George's respiratory questionnaire, SGRQ)评分却均显著降低。大样本长期的流行病学调查也显示,COPD患者的血清IL-6、Fbg水平逐年增高,与其肺功能下降密切相关^[11-12]。其次,这部分患者肺康复后的活动能力、6min步行试验距离和SGRQ症状评分均显著改善^[13]。由此可见,老年COPD稳定期患者存在着系统性炎症,且炎症因子CRP、Fbg、IL-6、TNF- α 等指标在肺康复前后表现出明显的变化。本研究发现肺康复治疗干预组患者血清CRP、TNF- α 水平较治疗前明显降低($P < 0.05$),说明COPD稳定期患者血循环中系统性炎症缓解,提示肺康复对老年COPD稳定期患者治疗的有效性与系统性炎症的减轻可能存在相关性。

本研究血清IL-6、Fbg水平虽有下降,但差异无显著性意义。分析原因:①可能与样本量和观察时间有关,也许需要增加样本量和延长观察时间,才能得出一个真实的结果。②本研究没有考虑到受试者的用药、营养等影响因素,若规范了以上因素,研究结果可能会不同。有待今后的进一步观察研究予以证实。

参考文献

- [1] 陈亚红,王辰.2015年更新版GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗和预防的全球策略简介[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(2):34—39.
- [2] Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(2):449—453.
- [3] Profita M, Giorgi RD, Sala A, et al. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients[J]. Allergy, 2005, 60(11):1361—1369.
- [4] Chung KF. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005, 4(6):619—625.
- [5] 郭彤,徐玉华,苗深文,等.肺康复与慢性阻塞性肺疾病患者的全身系统性炎症反应[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,19(10):118—119.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性

- 肺疾病诊治指南[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255—264.
- [7] Yusef RD. Evolution of the GOLD documents for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Controversies and questions[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(1):4—5.
- [8] 王月霞,莫家赐,成东海,等.太极拳运动对慢性阻塞性肺疾病患者生存质量和BOOE指数的影响[J].中国康复医学杂志,2014, 29(8):745—747.
- [9] Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis[J]. Thorax, 2004, 59(7):574—580.
- [10] Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD[J]. Thorax, 2006, 61(1):17—22.
- [11] Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(3):250—255.
- [12] Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD[J]. Chest, 2005, 128(4):1995—2004.
- [13] de Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients[J]. Eur Respir J, 2006, 27(5):902—907.

(下转第 433 页)

- (1):40—45.
- [12] Murena L, Canton G, Vulcano E, et al. Scapular dyskinesis and SICK scapula syndrome following surgical treatment of type III acute acromioclavicular dislocations[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2013, 21(5):1146—1150.
- [13] Kibler WB. The scapula in rotator cuff disease[J]. Med Sport Sci, 2012, (57):27—40.
- [14] Ellenbecker TS, Kibler WB, Bailie DS, et al. Reliability of scapular classification in examination of professional baseball players[J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(6): 1540—1544.
- [15] Huang TS, Huang HY, Wang TG, et al. Comprehensive classification test of scapular dyskinesis: A reliability study [J]. Man Ther, 2015, 20(3):427—432.
- [16] Desai NA, Khatri SM, Agarwal AB. Immediate effect of scapular repositioning with active cervical rotation in acute spasmodic torticollis[J]. J Manipulative Physiol Ther, 2013, 36(7):412—417.
- [17] Beckett M, Hannon M, Ropiak C, et al. Clinical assessment of scapula and hip joint function in preadolescent and adolescent baseball players[J]. Am J Sports Med, 2014, 42(10):2502—2509.
- [18] Clarsen B, Bahr R, Andersson SH, et al. Reduced glenohumeral rotation, external rotation weakness and scapular dyskinesis are risk factors for shoulder injuries among elite male handball players: a prospective cohort study[J]. Br J Sports Med, 2014, 48(17):1327—1333.
- [19] Myers JB, Laudner KG, Pasquale MR, et al. Scapular position and orientation in throwing athletes[J]. Am J Sports Med, 2005, 33(2):263—271.
- [20] 皮尚伯.肩胛部肌肉力量的平衡对肩关节功能康复的影响[J].中国康复医学杂志,2013,28(8):782—784.
- [21] Burkhart SS, Morgan CD, Kibler WB. The disabled throwing shoulder: spectrum of pathology Part III: The SICK scapula, scapular dyskinesis, the kinetic chain, and rehabilitation[J]. Arthroscopy, 2003, 19(6):641—661.
- [22] Kibler WB, McMullen J. Scapular dyskinesis and its relation to shoulder pain[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2003, 11 (2):142—151.
- [23] Carbone S, Postacchini R, Gumina S. Scapular dyskinesis and SICK syndrome in patients with a chronic type III acromioclavicular dislocation. Results of rehabilitation[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2015, 23(5):1473—1480.