

肺康复在急性呼吸窘迫综合征治疗中的应用进展*

孟祥艳¹ 赵艳梅¹ 路倩颖¹ 张健峰¹ 黄思宇¹ 樊毫军^{1,2}

肺康复(pulmonary rehabilitation, PR)是指基于全面评估患者后制定的患者个性化的综合干预疗法,包括但不限于运动训练、教育和行为习惯的改变,肺康复旨在提高呼吸疾病患者的生理和心理状况,并促进建立长期健康的生活行为^[1]。1997年,美国胸科医生学院(ACCP)和美国心血管肺康复协会(ACVPP)发表了肺康复的循证医学指南,并于2007年、2011年对肺康复指南进行了更新^[2-3]。十多年来的研究结果进一步证明了PR对于慢性呼吸系统疾病患者的疗效,已逐渐成为慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的临床管理指导核心^[4]。近年来,PR的应用范围越来越广泛,在国内外大量研究中,已开始尝试将PR应用于急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的患者,并取得了一些研究结果^[5]。2013年,美国胸科学会(ATS)和欧洲呼吸病学会(ERS)第二次联合发表声明,总结了自2006年发表声明后近10年来在PR训练的疗效和范围认知方面的迅速增长,并在这次的声明中,首次介绍了早期PR训练在ARDS方面的应用^[6]。笔者将结合ATS和ERS对早期PR训练应用于ARDS的叙述及近几年国内外学者的研究结果,对于PR在ARDS中的应用现状做一综述。

1 ARDS患者救治及预后现状

重症监护病房(intensive care unit, ICU)是医院集中救治和监护危重患者的专业科室,ARDS是ICU中需要重症监护管理的最常见疾病之一^[7]。据统计^[8],ICU中10.4%的患者为ARDS,轻度ARDS患者的院内死亡率是34.9%,中度ARDS患者的院内死亡率是40.3%,重度ARDS患者的院内死亡率高达46.1%。并且,自ICU出院后的ARDS患者,常伴随着全身功能损害,以及与健康相关的生存质量下降^[9],部分患者甚至出现神经精神症状^[10]。有统计表明,在ICU出院的ARDS患者中,即使是很少有并发症的年轻患者,在出院后的5年之内,仍存在体能下降的表现^[11];近1/3 ARDS幸存者再未能重返工作岗位;40%的ARDS幸存者在12个月的随访期间

至少有一次再住院经历,再住院原因与出院后6个月的身体、精神和生存质量指标的下降密切相关^[12]。

以上发现促使医务工作者在常规治疗的基础上寻找针对ARDS的辅助治疗手段,以期提高ICU中ARDS患者救治率,促进出院后ARDS患者整体康复,提高后期生存质量。PR治疗策略的研究逐渐受到ICU医生及ARDS患者的青睐。

2 肺康复训练改善肺功能的生理机制

运动训练是PR辅助治疗的重要组成部分,有多项研究显示,运动训练有利于肺功能的恢复^[13]。然而,PR训练如何影响肺功能恢复,即其发挥作用的生理机制,至今尚未完全阐明,目前的研究发现主要集中在以下几个方面:

2.1 通过影响细胞外基质形成改善肺弹性

在肺内,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)形成显著影响肺的弹性特性,其组成及含量的变化与哮喘、COPD和ARDS等呼吸系统疾病的进展密切相关。实验和临床研究均表明^[14],炎症条件下引起的ECM成分、结构发生改变与肺功能受损有关。在COPD发病过程中,I、Ⅲ型胶原蛋白和弹性蛋白的改变干扰肺的机械特性,引起肺弹性下降,在肺气肿进展过程中发挥关键作用。胶原蛋白的降解和形成与COPD的严重程度(气流受限、呼吸困难)和疾病结局密切相关^[15]。ARDS患者常常因为肺泡上皮细胞周围ECM的组成及结构变化,肺间质水肿并伴有纤连蛋白和I、Ⅲ型胶原蛋白过度沉积,而进一步发展为重症监护室呼吸衰竭^[16]。Burnham等^[17]研究了82例ARDS患者,发现在确诊ARDS后14d,肺顺应性降低与影像学上的纤维增生有关,纤维增生与ARDS幸存者生存质量呈负相关关系。

除了临床发现之外,研究者在动物实验中也验证了训练活动对ECM生成的影响。Rachel等^[18]在老年小鼠跑轮运动实验中发现,有氧运动通过对抗氧化应激和ECM重构影响动脉硬化进程。Julia等^[19]在一项研究中发现,主动的训练活动可通过调控ECM生成,明显改善高糖饮食诱导的小鼠肺

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.06.024

*基金项目:联勤保障部队重点项目开放课题(BLB19J006)

1 天津大学灾难医学研究院,天津市,300073; 2 通讯作者

第一作者简介:孟祥艳,女,副教授;收稿日期:2020-06-22

弹性纤维重塑,促进肺弹性的恢复。可见,有氧运动可通过调控ECM的生成及结构,促进心肺功能的恢复。

2.2 通过抑制肺内炎症反应减轻肺损伤

ARDS是一种伴有严重炎症反应的低氧性呼吸衰竭,中性粒细胞的过度活化是炎症发生的主要机制。早先有研究发现,有氧运动可以改变机体先天和适应性免疫反应,低或中等强度运动可以增加机体先天免疫细胞数量发挥抗炎作用^[20-21]。运动可以诱导抗炎介质如IL-6、白细胞介素-1受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1ra),TNF-R和IL-10的分泌^[22],减少肺中的氧化应激水平^[23]。

近年来有研究发现^[24],有氧运动可通过降低培养的小鼠和人类细胞中的炎症细胞因子和氧化应激标志物,增强抗炎因子IL-10的产生,从而抑制脂多糖诱导的肺部炎症。Goncalves等^[25]在研究中发现,4—6周的预防性有氧运动降低了脂多糖诱导的肺内中性粒细胞聚集和TNF- α 和IL-6水平的升高。另外有实验证实,在ARDS患者中,接受早期运动治疗的患者血浆粒细胞集落刺激因子(G-CSF)浓度随着时间的推移比一般的ARDS患者下降更快^[26]。可见,早期锻炼疗法可以通过调节肺损伤小鼠和人类机体内的中性粒细胞趋化因子的释放,限制肺泡中性粒细胞聚集,抑制肺内炎症反应减轻肺损伤。

2.3 通过改善内皮功能减轻肺微血管渗漏

肺内微血管渗漏是ARDS的关键病理过程,内皮通透性增加是微血管渗漏的主要原因。运动对于内皮功能的修复作用屡见报道,但其具体的机制仍不十分清楚。早先Froehlich等^[27]发现,运动训练可以通过改善内皮功能抑制动脉粥样硬化的形成,其作用可能与运动后分泌的大量运动激素有关。最近,Bi等^[28]进一步在ARDS患者中发现,鸢尾素,一种人体在运动时才会大量分泌的生物蛋白,在ARDS患者血清中水平降低,且鸢尾素水平与ARDS严重程度和患者死亡率呈负相关。运动可通过促进鸢尾素的分泌增强内皮屏障功能,减轻微血管渗漏。

除上述分子机制外,训练活动通过改善患者肌肉萎缩和肌无力,增强呼吸肌做功,辅助促进肺功能恢复,也是PR训练改善肺功能的病生理机制之一。

3 ARDS患者开始PR训练的时机

ARDS患者何时开展PR训练目前无统一标准。以往的观点认为,在ICU中接受治疗的ARDS患者由于可能存在镇静、机械通气和肾脏替代问题,在ICU住院的前40%时间段中,不适合接受PR训练^[29]。但也有学者提倡,对ARDS患者早期PR训练应与疾病治疗同时开展,患者在进入ICU 24h内即可开始PR训练,而无需等到患者去除呼吸机或转出ICU^[30-31]。目前的观点认为,在ICU中住院的ARDS患者,除

具有不适宜PR训练的基础性疾病或身体评估不合格者,在ICU治疗的全程中均适合进行PR训练^[32]。并且,越早介入PR训练的患者,可能获益更大。根据ARDS患者状态的不同,PR训练方案需要根据患者个人自身情况制定,训练方式及强度根据患者的健康状况和对训练的生理反应不断进行调整。另外,对于ARDS患者的戒烟、危险因素防范、心理压力缓解、自我管理、饮食和锻炼的教育应该贯穿PR训练的始终。

4 ARDS患者PR训练策略

目前,国内外多项随机对照试验展示了对于ICU中的ARDS患者开展早期运动治疗的探索及喜人前景^[33],但由于训练涉及多学科协调和整合,因此对于ARDS患者采取的PR训练尚处于临床探索阶段,关于患者应接受的运动治疗的量、持续时间和频率仍缺乏统一标准。本文汇总了现阶段ARDS患者进行PR训练常采取的治疗内容,并归纳如下:

4.1 ARDS患者全身标准化康复治疗(standardized rehabilitation therapy, SRT)方案

ARDS患者,常因为过重的病情,不能主动选择训练类型,或者因为体位受限或机械通气,不能进行常规的运动训练,康复师需要根据ARDS患者的实际情况设定训练计划。ARDS患者可采用的SRT包含3种运动类型^[34]:①持续被动运动(continuous passive motion, CPM),包括上肢和下肢关节的重复活动。②物理训练,可进行床上移动、转移训练和平衡训练。③渐进式阻力运动,包括背屈、膝屈伸、髋屈伸、肘屈伸、肩屈。抗阻力训练也可通过使用弹性阻力带增加训练阻力。对于无意识或不能活动的ARDS患者,仍然可以通过一定强度的CPM预防患者出现肌肉萎缩。

康复物理治疗师根据患者的身体能力进行有针对性的运动训练计划,并通过多个疗程的锻炼使患者进步。Schweickert等^[35]采取的SRT策略在患者住院期间每天进行,分6个阶段循序渐进开展。①每天早上,对患者进行所有肢体的CPM(在关节的所有主要方向重复10次);②一旦患者可实现互动,开始在仰卧位协助患者开展主动范围的活动练习,鼓励实现独立运动;③如果患者可以耐受这些运动,可逐渐进展到床上活动,包括床上移动甚至保持直立坐姿达到静坐平衡;④鼓励参加日常生活活动,增强独立完成功能性任务的锻炼;⑤进行转移训练,即重复从床到椅子或从床到马桶的坐立转换;⑥进行步态练习和行走。各阶段运动训练的进展取决于患者的耐受性和稳定性,训练持续到患者恢复到先前的功能水平或出院后。Morris等^[34]也证实,每周7天,每天3次的SRT训练有利于ARDS患者整体身体机能的恢复,并在出院后的日常生活活动方面比对照组有更大的改善。

4.2 呼吸功能训练及评估

呼吸功能训练包括吸气肌训练和呼气肌训练。吸气肌

训练(inspiratory muscle training, IMT)是指通过锻炼以膈肌为主的参与吸气的肌肉,增强其肌力和耐力,促进运动能力的恢复,提高胸廓的活动度和肺的扩张,优化肺泡的气体交换,改善肺通气功能。IMT是PR中的重要内容。

针对呼吸肌的训练方式有很多种,临床常用的有缩唇呼吸、腹式呼吸,以及强化呼吸肌训练等,呼吸肌训练常与排痰等辅助治疗协同进行。IMT训练可以通过合适的训练装置实现,目前常用的吸气肌训练装置主要有以下4种类型^[36]:非线性阻力呼吸器、阈值压力负荷训练器、限速阈压力负荷吸气肌训练仪和靶流量阻力装置。根据ATS/ERS提出的标准^[37],可以通过一系列指标对呼吸肌功能进行评估,并作为训练的依据。例如,以患者的最大吸气压力(maximal inspiratory pressure, MIP)和最大呼气压力(maximal expiratory pressure, MEP)作为呼吸肌肌力评估的主要指标;以负荷呼吸时间长短来反映吸气肌耐力;以吸气流速峰值反映吸气肌快速收缩、克服阻力的能力。

IMT是肺康复训练中的重要组成部分,在临床中的应用也日渐成熟。目前,国内有研究在COPD等慢性患者的PR训练中采用IMT或吸呼肌联合阈值负荷锻炼,明显改善了患者吸气肌肌力、呼吸困难程度以及肺功能^[38]。然而,在ARDS患者中开展IMT仍处于起步阶段,尚未形成稳定的训练策略。Burcu等^[39]尝试在1例急性胸部综合征(ACS)患者通过Power Breathe设备,以30%的MIP进行IMT。在训练阶段每周监测MIP,并通过调整训练负荷保持30%的MIP。患者接受了12周的IMT训练,每天30min,每周7天。训练结果显示,IMT对复发ACS患者的功能锻炼能力、呼吸肌肉力量、疼痛、疲劳、呼吸困难和生存质量发挥了有益的影响。对于卧床的ARDS患者,特别是机械通气患者的早期IMT受到很大限制,临床医师也可以通过刺激膈肌达到训练的目的。

4.3 ARDS早期分阶段PR训练技术

ARDS是以低氧血症和呼吸窘迫为特征的急性肺损伤,其发展迅速、病情危重,临床上主要通过机械通气来治疗和抢救,针对低氧血症的早期PR训练技术常和机械通气同时进行。不同临床医生对于ARDS患者的PR训练分阶段的依据不同,采用的STR及IMT策略也略有不同。郭萃蓉等^[40]将ARDS患者根据病情的轻重程度,采取不同的训练策略:①重度低氧血症阶段($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$)。患者采用俯卧位低潮气量($3.5\text{—}5.5\text{ml/kg}$)通气,行高频率低时长肺复张锻炼,每日12次,每次1min。辅助排痰及肢体被动活动。②中度低氧血症阶段($100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg/L}$)。患者采用高坐位稍高潮气量($5.5\text{—}7.5\text{ml/kg}$)通气,行稍高频率、稍高时长肺复张锻炼,辅助排痰及床上自主肢体活动。③轻度低氧血症阶段($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200\text{mmHg}$),患者可进行床边带机活动,并通过吹气球、深呼吸等呼吸肌训练行呼吸训

练,每日6次,每次10—15min。张志俊等^[41]则根据ARDS患者的循环稳定状态,将PR训练分三个阶段进行:①循环不稳定阶段:患者潮气量控制在 $4\text{—}6\text{ml/kg}$,高呼气末正压通气控制在 $15\text{—}25\text{cmH}_2\text{O}$,每次肺复张保持30s—2min,每天12次,并指导患者开展肢体训练,每天1次。②循环相对稳定阶段:呼吸机潮气量增加 2ml/kg ,高呼气末正压通气水平降低 $5\text{cmH}_2\text{O}$,每次肺复张保持时间延长3—5min,每天6—8次,并开展上拉皮筋、握力器等肌力锻炼,每天3次,每次15min。③循环稳定阶段:采取间断性呼吸机治疗,每天带机活动2min,并逐渐增加活动时间,脱机时开展深呼吸、吹气球等锻炼,每天2—3次,每次15—30min。以上研究证实,与单纯机械通气治疗相比,在ARDS早期分阶段开展PR训练可有效改善患者氧合指数,具有显著临床价值。

5 ARDS患者PR训练后的评价

ARDS患者在PR训练进行期间及之后,可以通过对一系列指标的评价,评估PR训练效果,指导患者进行进一步的康复,避免出现后遗症^[42]。

评价内容主要包括两个方面^[43]:一方面是对患者住院治疗期间病情恢复的评价,常用的评价指标包括:①机械通气时间;②住ICU时间;③平均住院时间;④医疗费用;⑤28天生存率;⑥呼吸功能改善,评价指标包括 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (氧合指数)、FEV1(一秒用力呼气容积)、FVC(用力肺活量)、FEV1/FVC等;⑦是否发生并发症(如感染、呼吸机相关肺炎、急性肾损伤等)。另一方面,关于身体功能和与健康相关的生存质量评价,具体包括:①简易机体功能(short physical performance battery, SPPB)评价, SPPB评价通过对患者步态、步速、平衡和下肢力量进行评分,全面评估患者的整体机能状态;②肌肉功能和肌肉强度评价;ARDS患者常发生快速肌肉萎缩,导致肌肉无力和功能障碍^[44]。基于肌肉的功能测量和直接测量身体成分组成有助于了解ICU幸存者的功能恢复情况;③自我测试报告:包括简式功能表现量表(FPI)和36项目健康调查简表(SF-36 PFS)等;④6min步行距离(six-minute walk distance, 6MWT)^[45]:6MWT是指患者在一般条件不变的情况下,以自定最大速度行走6min所能完成的距离,是反映患者运动耐量和功能状态的常用指标^[46]。

另外,对于带机通气的重症患者PR训练期间的评价可集中在关节、肌肉功能恢复和呼吸问题改善等方面。关节、肌肉功能恢复评估内容包括,肌无力、关节僵硬、功能锻炼能力受损和身体活动不足等指标。呼吸问题的改善包括气道分泌物滞留、肺不张和呼吸肌无力等症状的改善。

6 ARDS患者进行PR训练的前景展望

康复训练是指通过教育、运动训练和指导患者自我管理

来改善健康结果的治疗方式。PR训练因为在帮助COPD等慢性肺疾病患者改善呼吸功能和后期生存质量方面的显著效果,逐渐受到呼吸科医疗工作者的青睐。对于重度肺功能损伤的ARDS患者如何促进肺功能康复,越来越成为医患共同关注的话题。

近年来,国内外多项研究尝试在ARDS早期介入肺康复治疗,并有了令人满意的发现。有研究表明^[47-48],ARDS患者在ICU住院期间及出院后进行康复训练,能够改善ARDS患者的治疗效果,降低病死概率,缩短带管及呼吸机治疗时间、住院时间,改善肺部功能,促进患者恢复,并能有效防止或减弱住院期间的机体功能的弱化或丧失。

2020年初,新冠病毒(COVID-19)肺炎在全球大范围流行,这些患者中约有19%发生ARDS^[49],近半数患者(42%)需要氧疗,5%需要在重症监护病房进行机械通气^[50]。COVID-19患者尽管咳嗽症状不明显,但有大量气道分泌物阻塞气道,且患者无法独立完成分泌物的清除,该病理变化是COVID-19患者病情加重的主要原因之一。在ICU中工作的医学专家在为存在气道分泌物清除障碍的机械通气患者提供气道廓清技术之外,尝试协助COVID-19患者进行体位摆放,包括使用俯卧位通气来优化患者的氧合等。这些策略都是使危重症患者从中受益的PR训练内容。尽管PR训练对COVID-19感染的ARDS患者治疗的安全性、有效性以及对预后的影响,仍需要更多的随机对照试验、更大的样本量、明确的干预和控制条件,以及盲性评估方法来证实,但国内外多项针对COVID-19治疗指南均涉及了PR训练的内容^[51]。这可能会激发广大呼吸专家设计康复方案的潜力,使PR训练在ARDS患者的治疗中显示出更广泛的应用前景。

参考文献

- [1] Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2007, 131(5 Suppl): 4S—42S.
- [2] Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines panel. American college of chest physicians. American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation[J]. Chest, 1997, 112(5): 1363—1396.
- [3] American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation guidelines for pulmonary rehabilitation programs[M]. 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 2011.
- [4] Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European respiratory society/American thoracic society guideline[J]. Eur Respir J, 2017, 49(3): 1600791.
- [5] Meng-Jer Hsieh, Wei-Chun Lee, Hsiu-Ying Cho, et al. Recovery of pulmonary functions, exercise capacity, and quality of life after pulmonary rehabilitation in survivors of ARDS due to severe influenza A (H1N1) pneumonitis[J]. Influenza Other Respir Viruses, 2018, 12(5): 643—648.
- [6] Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American thoracic society/european respiratory society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(8): e13—64.
- [7] Bindman AB. The agency for healthcare research and quality and the development of a learning health care system[J]. JAMA Intern Med, 2017, 177(7): 909—910.
- [8] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788—800.
- [9] Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2011, 364(14): 1293—1304.
- [10] Bienvenu OJ, Friedman LA, Colantuoni E, et al. Psychiatric symptoms after acute respiratory distress syndrome: a 5-year longitudinal study[J]. Intensive Care Med, 2018, 44(1): 38—47.
- [11] Nedergaard HK, Haberlandt T, Reichmann PD, et al. Patients' opinions on outcomes following critical illness[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2018, 62(4): 531—539.
- [12] Biren B Kamdar, Kristin A Sepulveda, Alexandra Chong, et al. Return to work and lost earnings after acute respiratory distress syndrome: a 5-year prospective, longitudinal study of long-term survivors[J]. Alexandra Chong, 2018, 73(2): 125—133.
- [13] Salcedo PA, Lindheimer JB, Klein-Adams JC, et al. Effects of exercise training on pulmonary function in adults with chronic lung disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2018, 99: 2561—2569.
- [14] Ito JT, Lourenço JD, Righetti RF, et al. Extracellular matrix component remodeling in respiratory diseases: what has been found in clinical and experimental studies?[J]. Cells, 2019, 8(4): 342.
- [15] Schumann DM, Leeming D, Papakonstantinou E, et al. Collagen degradation and formation are elevated in exacerbated COPD compared with stable disease[J]. Chest, 2018, 154: 798—807.
- [16] Tomaszefski JF. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome[J]. Clin Chest Med, 2000, 21: 435—466.
- [17] Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance[J]. Eur Respir J, 2014, 43: 276—285.
- [18] Rachel A Gioscia-Ryan, Zachary S Clayton, Bradley S Fleenor, et al. Late-life voluntary wheel running reverses age-related aortic stiffness in mice: a translational model for studying mechanisms of exercise-mediated arterial de-stiffening[J]. Geroscience, 2020, Jun 11: Online ahead of print.
- [19] Julia Hollenbach, Elena Lopez-Rodriguez, Christian Mühlfeld, et al. Voluntary activity modulates sugar-induced elastic fiber remodeling in the alveolar region of the mouse

- lung[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2438.
- [20] Vieira RP, Toledo AC, Ferreira SC, et al. Airway epithelium mediates the anti-inflammatory effects of exercise on asthma[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2011, 175(3): 383—389.
 - [21] Vieira R de P, Toledo AC, Silva LB, et al. Anti-inflammatory effects of aerobic exercise in mice exposed to air pollution[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2012, 44:1227—1234.
 - [22] Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise[J]. *J Appl Physiol*, 2005, 98: 1154—1162.
 - [23] Toledo AC, Magalhaes RM, Hizume DC, et al. Aerobic exercise attenuates pulmonary injury induced by exposure to cigarette smoke[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39: 254—264.
 - [24] Nicole Cristine Rigonato-Oliveira, BreAnne Mackenzie, Andre Luis Lacerda Bachi, et al. Aerobic exercise inhibits acute lung injury: from mouse to human evidence Exercise reduced lung injury markers in mouse and in cells[J]. *Exerc Immunol Rev*, 2018, 24: 36—44.
 - [25] Gonçalves CTR, Gonçalves CGR, de Almeida FM, et al. Protective effects of aerobic exercise on acute lung injury induced by LPS in mice[J]. *Crit Care*, 2012, 16: R199.
 - [26] Files DC, Liu C, Pereyra A, et al. Therapeutic exercise attenuates neutrophilic lung injury and skeletal muscle wasting[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(278): 278ra32.
 - [27] Froehlich G, Crake T, Meier P. Exercise training for refractory angina: improving the coronary collateral circulation[J]. *Cardiology*, 2012, 123(2):78—79.
 - [28] Jianbin Bi, Jia Zhang, Yifan Ren, et al. Exercise hormone irisin mitigates endothelial barrier dysfunction and microvascular leakage-related diseases[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(13): e136277.
 - [29] Bourdin G, Barbier J, Burle JF, et al. The feasibility of early physical activity in intensive care unit patients: a prospective observational one-center study[J]. *Respir Care*, 2010, 55: 400—407.
 - [30] Berney S, Haines K, Skinner EH, et al. Safety and feasibility of an exercise prescription approach to rehabilitation across the continuum of care for survivors of critical illness[J]. *Physical therapy*, 2012, 92(12): 1524—1535.
 - [31] Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, et al. Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation[J]. *Critical Care Medicine*, 2010, 38(11): 2089—2094.
 - [32] 倪莹莹, 王首红, 宋为群, 等. 神经重症康复中国专家共识(上)[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(1): 7—14.
 - [33] Doiron KA, Hoffmann TC, Beller EM. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3(3): CD010754.
 - [34] Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(8):2238—2243.
 - [35] Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 373: 1874—1882.
 - [36] 郭佳宝, 朱毅. 吸气肌训练的进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(9): 888—892.
 - [37] American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(4): 518—624.
 - [38] 黄玉霞, 陈宜泰, 徐文慧, 等. 比较单一吸气肌和吸呼肌联合阈值负荷锻炼在慢性阻塞性肺疾病肺康复中的效果:随机对照试验[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(8): 975—978.
 - [39] Burcu Camcioğlu, Meral Boşnak- Güçlü, Müşerrefe Nur Karadall, et al. The role of inspiratory muscle training in sickle cell anemia related pulmonary damage due to recurrent acute chest syndrome attacks[J]. *Case Rep Hematol*, 2015, 2015:780159.
 - [40] 郭萃蓉. 早期分阶段肺康复锻炼治疗重症ARDS患者效果观察[J]. *按摩与康复医学*, 2019, 10(8): 21—22.
 - [41] 张志俊, 张良平, 潘峥强, 等. 早期分阶段肺康复锻炼治疗重症急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(33): 128.
 - [42] Elise Godeau, David Debeaumont, Elise Artaud-Macari, et al. Sequelae of acute respiratory distress syndrome: interest of rehabilitation[J]. *Case Rep Crit Care*, 2019, 6: 7953141.
 - [43] Morris PE, Berry MJ, Files DC, et al. Standardized rehabilitation and hospital length of stay among patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315: 2694—2702.
 - [44] Kitty S Chan, Marina Mourtzakakis, Lisa Aronson Friedman, et al. Evaluating muscle mass in survivors of acute respiratory distress syndrome: a 1-year multicenter longitudinal study[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(8):1238—1246.
 - [45] Kitty S Chan, Elizabeth R Pfoh, Linda Denehy, et al. Construct validity and minimal important difference of 6-minute walk distance in survivors of acute respiratory failure[J]. *Chest*, 2015, 147(5): 1316—1326.
 - [46] Selina M Parry, Swaroopa R Nalamalapu, Krishidhar Nunn, et al. Six-minute walk distance after critical illness: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 5: 885066619885838.
 - [47] 邵小燕, 丁菊红, 茅敏敏, 等. 早期运动应用于机械通气患者的效果评价[J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2019, 4(46): 16.
 - [48] 叶燕飞. 分阶段肺康复锻炼在急性呼吸窘迫综合征患者中的效果研究[J]. *现代实用医学*, 2017, 29(12): 1588—1590.
 - [49] del Rio C, Malani PN. 2019 novel coronavirus—important information for clinicians[J]. *JAMA*, 2020, 323: 1039—1040.
 - [50] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708—1720.
 - [51] Thomas P, Baldwin C, Bissett B, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations[J]. *J Physiother*, 2020, 66(2): 73—82.