

· 临床研究 ·

6 分钟步行运动训练对射血分数正常的心力衰竭患者运动耐力及左室舒张功能的影响

董兆强 郭静 蒋卫东 毕少杰 郝琳 鹿庆华

【摘要】目的 探讨 6 min 步行运动训练对射血分数正常心力衰竭患者运动耐力及左室舒张功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 90 例射血分数正常心力衰竭患者分为训练组及对照组, 每组 45 例患者。2 组患者均给予常规药物治疗(包括利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂、CC 钙离子阻断剂及控制高血压、房颤、糖尿病、冠心病等药物), 治疗组在上述治疗基础上辅以 6 min 步行运动训练。2 组患者治疗时间均为 6 个月。于治疗前、后分别检测 2 组患者血浆脑钠肽前体 N 末端(NT-proBNP)水平, 采用彩超测定心脏左房容积指数(LAVI), 同时观察 2 组患者治疗前、后 6 min 步行距离变化情况。**结果** 2 组患者分别经 6 个月治疗后, 发现训练组 NT-proBNP 浓度[心功能 II 级患者运动后为 (331.9 ± 107.3) pg/ml, 心功能 III 级患者运动后为 (442.7 ± 124.1) pg/ml]、6 min 步行距离[心功能 II 级患者为 (493.0 ± 56.8) m, 心功能 III 级患者为 (385.0 ± 48.7) m], 对照组 NT-proBNP 浓度[心功能 II 级患者运动后为 (398.2 ± 111.7) pg/ml, 心功能 III 级患者运动后为 (534.1 ± 124.9) pg/ml]、6 min 步行距离[心功能 II 级患者为 (369.0 ± 48.9) m, 心功能 III 级患者为 (306.0 ± 40.4) m], 均较治疗前显著改善($P < 0.05$), 并且训练组 6 min 步行运动距离、LAVI[心功能 II 级患者为 (25.1 ± 8.1) ml/m², 心功能 III 级患者为 (28.5 ± 9.0) ml/m²]及 NT-proBNP 表达均显著优于对照组水平(均 $P < 0.05$)。**结论** 6 min 步行运动训练能显著改善射血分数正常心衰患者的运动耐力及左室舒张功能, 有益于延缓病情进展及提高生活质量。

【关键词】 射血分数正常心力衰竭; 6 min 步行运动训练; 脑钠肽; 左室舒张功能

The effects of six-minute walking exercise on exercise tolerance and the left ventricular diastolic function of heart failure patients with a normal ejection fraction DONG Zhao-qiang, GUO Jing, JIANG Wei-dong, BI Shao-jie, HAO Lin, LU Qing-hua. Department of Cardiology, The Second Hospital of Shandong University, Ji'nan 250033, China

Corresponding author: LU Qing-hua, Email: lqhzy@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of 6-minutes of walking exercise (6-MWE) on the exercise tolerance and left ventricular diastolic function (LVDF) of heart failure patients with a normal ejection fraction (HFNEFs). **Methods** Ninety grade II or III HFNEFs of the New York heart association (NYHA) were randomly divided into an exercise training group and a control group with 45 cases in each. The control group was treated with routine drugs. The exercise training group was treated with the same drugs plus 6-MWE. Before and after the six-month period of treatment, plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels were determined, each subject's left atrial volume index (LAVI) was measured with a color ultrasonic cardiogram (UCG), and their 6-minute walk distance (6-MWD) was measured. **Results** Plasma NT-proBNP levels and 6-MWD improved significantly comparing with before treatment in both groups. The average 6-MWD, LAVI and plasma NT-proBNP level all improved significantly more in the experimental group. **Conclusion** 6-MWE can significantly improve the exercise tolerance and LVDF of HFNEFs, and improve their quality of life. Walking can be helpful in delaying the development of HFNEF.

【Key words】 Heart failure; Ejection fraction; Walking; Exercise; Brain natriuretic peptide; Left ventricular diastolytic function

射血分数正常心力衰竭(heart failure with normal ejection fraction, HFNEF) 以往称为舒张性心力衰竭。由于心室收缩、舒张是心动周期中相互依赖的两个重

要过程, 如收缩功能或舒张功能发生异常均可导致心力衰竭, 但二者间关系一直存在争议。在 2005 年有专家建议将舒张性心力衰竭改称为 HFNEF; 2007 年欧洲心脏病学会发布新的专家共识, 规范了 HFNEF 的诊治, 2010 年中华心血管病学会形成了中国专家共识, 并提出 HFNEF 的国人诊断标准^[1-2]。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.01.005

作者单位: 250033 济南, 山东大学第二医院心内科

通信作者: 鹿庆华, Email: lqhzy@163.com

传统治疗收缩性心力衰竭的药物(如血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻断剂等)能改善 HFNEF 患者症状、提高运动耐量,但不能降低患者死亡率^[1],因此 HFNEF 患者的预后相对较差,临床亟需改进治疗手段。除了药物治疗以外,目前临床上多采用康复训练治疗收缩性心功能不全患者,而针对 HFNEF 患者的康复训练报道相对较少。本研究通过观察 HFNEF 患者运动训练前、后 6 min 步行距离(6 minutes walk distance, 6-MWD)、血浆 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)浓度及左房容积指数(left atrial volume index, LAVI)变化情况,探讨运动训练对 HFNEF 患者运动耐力及左室舒张功能的影响。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2010 年 11 月至 2012 年 5 月期间在我院治疗的 HFNEF 患者 90 例,入选患者均经过完整病史询问、全面体格检查、X 线胸片、超声心动图等检查且符合 2010 年中国专家共识组关于 HFNEF 的诊断标准^[2],病情稳定至少 2 个月以上,经纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级为 II ~ III 级。所有病例均无肺部疾患、肢体活动障碍;剔除有严重感染、过去 3 周内有心肌梗死、不稳定心绞痛、未控制高血压、明显肝肾功能不全、血液病、结缔组织病、脑卒中、房性或室性心律失常、外周血管疾病和退行性关节病变、活动期心包炎或心肌炎、近期有栓塞史、血栓性静脉炎、中重度主动脉瓣狭窄、需要手术的返流性瓣膜病、未控制的糖尿病(静息时血糖 > 400 mg/dl)、原发性醛固酮增多症、肿瘤或其他代谢方面疾病(如急性甲状腺炎、低钾血症、高钾血症或血容量不足等)。采用随机数字表法将上述患者分为 2 组。对照组有患者 45 例,其中男 16 例,女 29 例;年龄 50 ~ 77 岁,平均(62.3 ± 7.1)岁;病程 1 ~ 5 年,平均(3.3 ± 1.2)年;心功能 II 级 20 例,III 级 25 例;其中冠心病 3 例,高血压 21 例,心房颤动 13 例,糖尿病 8 例。训练组有患者 45 例,其中男 17 例,女 28 例;年龄 51 ~ 76 岁,平均(62.4 ± 7.3)岁;病程 1 ~ 6 年,平均(3.4 ± 1.2)年;心功能 II 级 18 例,III 级 27 例;其中冠心病 4 例,高血压 20 例,心房颤动 14 例,糖尿病 7 例。2 组患者性别、年龄、病程、心功能评级及伴发疾病经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

所有患者入院后均进行运动耐力试验,于运动耐力试验前 5 min 检测患者心率及血压,运动耐力试验

采用 6 min 步行试验(six minute walking test, 6 MWT),整个试验步骤严格按照 Linke 等^[3]介绍的方法进行,要求患者在平直的走廊里以尽可能快的速度行走,测量其 6 min 内的步行距离。若 6-MWD 为 426 ~ 550 m 为轻度心功能不全,150 ~ 425 m 为中度心功能不全,< 150 m 为重度心功能不全。整个运动耐力试验由 1 名医师指导并观察实施,全程给予 12 导联心电图、心率及血压监测,未发现须终止试验的恶性心律失常情况出现。

2 组患者均遵医嘱按时、按量服药,包括利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂、CC 钙离子阻断剂及控制高血压、房颤、糖尿病、冠心病等药物。训练组患者在上述药物干预基础上于每天上午、下午各进行 1 次相当于 6 MWT 强度的运动训练,即在周围环境相对安静的 40 m 长廊内,以自己尽可能快的速度来回走动,共持续 6 min。每例患者在住院训练期间均进行心率、血压和心电监护^[3-4]。出院后 2 组患者均给予抗心衰药物治疗,训练组继续进行每日 2 次相当于 6 MWT 强度的运动训练,训练期间均有专人进行远程心电监护,并及时对患者运动耐力训练给予个体化指导。2 组患者治疗时间均为 6 个月。

三、标本采集及 NT-proBNP 检测

2 组患者于治疗前、后分别在运动前静息状态及运动后抽取肘前静脉血 3 ml,并加入到含预冷抑肽酶(500 U/ml)和 30 μ l 乙二胺四乙酸二钠(10%)的真空抗凝玻璃管中,在 30 min 内离心(离心半径为 12 cm, 3000 r/min)10 min,取上清液,将其置于 -70 $^{\circ}$ C 冰箱内保存,成批待测。采用酶联免疫吸附分析法测定各组患者血浆中 NT-proBNP 浓度,整个检测过程严格按照酶联免疫试剂盒(购于奥地利 Biomedica 公司)说明书进行操作。

四、疗效观察指标

2 组患者分别于入院时及治疗 6 个月后进行 6 MWT 测试和心脏彩超检查,并采用 Simpson's 法测量患者左房容积,计算左房容积/体表面积(即 LAVI),彩超检查设备选用 Philips IE33 型彩色心脏超声仪,探头频率为 2.5 MHz。

五、统计学分析

本研所得数值以($\bar{x} \pm s$)表示,统计学方法选用 t 检验及方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、运动训练对 HFNEF 患者 LAVI 及 6-MWD 的影响

入院时 2 组患者 LAVI 及 6-MWD 组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。2 组患者分别经 6 个月治疗后,发现其 6-MWD 均较入院时明显增加(均 $P < 0.05$),并且以训练组的增加幅度较显著,与对照组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后 6 个月时发现 2 组患者 LAVI 均较入院时有一定程度下降,并且以训练组 LAVI 的下降幅度较显著,与入院时及对照组间差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体数据见表 1。

表 1 治疗前、后 2 组 HFNEF 患者 LAVI 及 6-MWD 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院时		治疗 6 个月后	
		6-MWD (m)	LAVI (ml/m ²)	6-MWD (m)	LAVI (ml/m ²)
训练组					
心功能Ⅱ级	18	245.0 ± 33.4	40.3 ± 9.4	493.0 ± 56.8 ^{ab}	25.1 ± 8.1 ^{ab}
心功能Ⅲ级	27	203.0 ± 31.3	46.9 ± 10.7	385.0 ± 48.7 ^{ab}	28.5 ± 9.0 ^{ab}
对照组					
心功能Ⅱ级	20	247.0 ± 32.1	40.4 ± 9.5	369.0 ± 48.9 ^a	34.2 ± 10.4
心功能Ⅲ级	25	204.0 ± 28.9	46.7 ± 10.4	306.0 ± 40.4 ^a	38.7 ± 10.1

注:与入院时组内比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

二、运动训练对 HFNEF 患者血浆 NT-proBNP 表达的影响

入院时 2 组患者无论在静息状态或是运动后,心功能Ⅲ级患者血浆 NT-proBNP 浓度均较Ⅱ级患者明显增加(均 $P < 0.05$),2 组患者运动后血浆 NT-proBNP 浓度均较静息状态显著提高(均 $P < 0.05$);治疗 6 个月后,发现 2 组无论心功能Ⅱ级或Ⅲ级患者,其血浆 NT-proBNP 浓度在静息状态或运动后均较入院时明显下降,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);并且以训练组患者(包括心功能Ⅱ级及心功能Ⅲ级患者)血浆 NT-proBNP 的下降幅度较显著,与对照组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表 2。

表 2 治疗前、后 2 组 HFNEF 患者血浆 NT-proBNP 浓度比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院时		治疗 6 个月后	
		静息状态	运动后	静息状态	运动后
训练组					
心功能Ⅱ级	18	433.2 ± 121.1	498.9 ± 128.7 ^b	229.1 ± 69.1 ^{ed}	331.9 ± 107.3 ^{ed}
心功能Ⅲ级	27	594.9 ± 131.2 ^a	661.6 ± 139.1 ^{ab}	359.3 ± 110.2 ^{acd}	442.7 ± 124.1 ^{acd}
对照组					
心功能Ⅱ级	20	431.1 ± 122.1	499.7 ± 129.1 ^b	340.3 ± 108.5 ^c	398.2 ± 111.7 ^c
心功能Ⅲ级	25	592.8 ± 131.3 ^a	662.9 ± 138.9 ^{ab}	487.7 ± 121.3 ^{ac}	534.1 ± 124.9 ^{ac}

注:与心功能Ⅱ级患者组内比较,^a $P < 0.05$;与静息状态组内比较,^b $P < 0.05$;与入院时组内比较,^c $P < 0.05$;与对照组治疗 6 个月后比较,^d $P < 0.05$

讨 论

近年来左室射血分数降低心力衰竭患者的生存率明显改善,而 HFNEF 患者的临床疗效却无显著提高。HFNEF 因其高发病率、较高死亡率及沉重医疗负担,已成为一个不容忽视的公共健康问题。因此,如何提高 HFNEF 患者的临床疗效具有重要现实意义,其运动功能康复也日益受到临床关注。Smart 等^[5]研究发现,运动训练可改善 HFNEF 患者运动能力及生活质量,但该观点还需进一步临床研究证实。

6-MWT 是一种症状限制性运动试验,是评价慢性心力衰竭患者运动耐力及不同治疗方案治疗效果的金标准,6-MWD 可用来判断患者心衰的严重程度及预后;另外 6-MWT 也是一种次极量级运动负荷,具有简便易行、经济、安全、无创、患者耐受性好等优点,其运动强度可达到受试者 60% ~ 80% 心率储备^[6],符合中等强度运动训练对身体的各项要求,目前该方法在临床上已被广泛应用。

当前临床认为 LAVI 是一个能反映 HFNEF 患者左心室充盈压或舒张功能异常、且相对不受运动负荷影响的客观指标^[7]。LAVI 与受试者左心室舒张功能不全的严重程度及持续时间密切相关,随着患者左心室舒张功能异常程度由轻至重而逐渐增加,其临床意义大于左心房面积及内径指标^[8-9],在患者 NT-proBNP 水平已升高情况下,患者 LAVI > 40 ml/m² 可作为诊断左室舒张功能不全的重要证据^[2]。NT-proBNP 水平与患者左心室舒张功能不全的程度具有正相关性,当排除肾功能或其它严重疾病的影响,经校正性别、年龄、心率、血压、左心室壁重量指数、体重指数等干预因素后,血浆 NT-proBNP 浓度与临床心功能 NYHA 分级具有良好的正相关性^[10]。

本研究对训练组 HFNEF 患者进行每天 2 次、共持续 6 个月的 6-MWT 训练,结果发现该组患者 6-MWD 较对照组明显增加($P < 0.05$),说明 6-MWT 可增强 HFNEF 患者运动耐力、改善运动功能,其治疗机制可能与以下原因有关:运动训练可改善机体微血管和/或骨骼肌功能^[11];提高骨骼肌肌力和耐力,改善骨骼肌氧化酶活性,改变骨骼肌组织学特点并提高机体抗炎能力^[12]。本研究结果还发现,训练组血浆中 NT-proBNP 浓度较对照组明显下降,并且以静息状态时的下降幅度尤为显著;LAVI 亦较入院时及对照组明显降低,造成上述现象的原因考虑与以下方面有关,包括:运动训练可通过降低机体交感神经张力,提高迷走神经活性及心率变异性,促使 HFNEF 患者迷走及交感神经功能达到新的平衡,减少炎性细胞因子(如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等)

释放以及降低脑钠肽水平^[13-14];运动训练可减少患者左心室舒张末期容积及收缩末期容积,改善心肌侧支循环,降低左心室舒张末期压力,有助于加速左室重构,促进患者心脏功能提高^[13]。

综上所述,本研究结果表明,通过进行适宜强度的运动训练可提高 HFNEF 患者运动耐力,改善运动功能及生活质量,同时还能降低患者 LAVI 及血浆 NT-proBNP 水平,从改善心脏舒张功能及调节神经内分泌系统两方面延缓病程进展,对 HFNEF 患者的心脏功能康复具有重要临床意义。

参 考 文 献

- [1] 余国膺. 药物治疗舒张性心力衰竭改善症状但不降低死亡率. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2011, 25: 333-333.
- [2] 射血分数正常心力衰竭诊治的中国专家共识组. 射血分数正常心力衰竭诊治的中国专家共识. 中国医刊, 2010, 45: 63-67.
- [3] Linke A, Schoene N, Gienlen S, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 392-397.
- [4] 彭雯, 张秀娥, 成蓓. 运动训练对慢性心力衰竭患者内皮炎性相关因子的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27: 100-102.
- [5] Smart N, Haluska B, Jeffriess L, et al. Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity and quality of life. Am Heart, 2007, 153: 530-536.
- [6] Toda G, Shibata S, Nakamizo R, et al. Effect of physical exercise training on health-related quality of life and exercise tolerance in patients with left ventricular dysfunction. J Cardiol, 2004, 44: 179-187.
- [7] Lim TK, Ashrafian H, Dwivedi H, et al. Increased left atrial volume index is an independent predictor of serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: implication for diagnosis of diastolic heart failure. Eur J Heart Failure, 2006, 8: 38-45.
- [8] Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, et al. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. J Am Coll Cardiol, 2005, 45: 87-92.
- [9] Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter. J Am Coll Cardiol, 2006, 47: 1018-1023.
- [10] 李萍, 沃金善, 郭洁. NT-proBNP 水平与左心室舒张功能的相关性. 青岛大学医学院学报, 2009, 45: 471-476.
- [11] Brubaker PH, Stewart KP, Haykowsky MJ, et al. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol, 2012, 60: 120-128.
- [12] Keteyian SJ, Pina IL, Hibner BS, et al. Clinical role of exercise training in the management of patients with chronic heart failure. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2010, 30: 67-76.
- [13] Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, et al. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients. J Am Coll Cardiol, 2007, 49: 2329-2336.
- [14] Maria SF, Gristina T, Brusca I, et al. Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal probrain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006, 13: 812-817.

(修回日期: 2012-10-20)

(本文编辑: 易 浩)

《中华物理医学与康复杂志》第七届编辑委员会组成名单

顾问: 许云影(加拿大) 吴宗耀 连倚南(中国台湾) 陈安民 南登崑 谭维溢

名誉总编辑: 郭正成

总 编 辑: 黄晓琳

副 总 编 辑: 吴 毅 李 玲 郭铁成 顾 新 窦祖林 燕铁斌

编 辑 委 员: (按姓氏笔画排序)

尤春景	尹 平	毛容秋	王 伟	王 刚	王 彤	王 强	王宁华	王冰水	王茂斌
王亭贵(中国台湾)	王颜和(中国台湾)	邓复旦(中国台湾)	冉春风	冯 珍	卢成皆(澳大利亚)				
刘宏亮	华桂茹	孙福成	朱珊珊	汤晓芙	牟 翔	纪树荣	许晓冬	闫金玉	何成奇
何成松	励建安	吴 华	吴 毅	宋为群	张长杰	张光宇	张志强	张继荣	张盘德
李 玲	李兴志	李红玲	李建军	李建华	李胜利	李晓捷	李常威(中国香港)		
朱 愈(美国)	杨渝珍	肖 农	陆再英	陈启明(中国香港)	周士枋	周谋望	岳寿伟		
林 伟	范建中	郑光新	恽晓平	洪章仁(中国台湾)	倪国新	倪朝民	徐 军	徐永健	
敖丽娟	袁 华	贾子善	郭钢花	郭铁成	顾 新	顾旭东	高晓平	梁 英	梅元武
黄 真	黄东锋	黄晓琳	谢 青	谢 荣	谢欲晓	窦祖林	廖维靖	燕铁斌	
Bryan O'Young(美国)			Sheila Purves(加拿大)						