

· 临床研究 ·

运动训练对慢性心力衰竭患者内皮炎性相关因子的影响

彭雯 张秀娥 成蓓

【摘要】目的 探讨运动训练对老年慢性心力衰竭患者血管内皮功能炎性标志物的影响,具体包括粒细胞-吞噬细胞克隆刺激因子(GM-CSF)、吞噬细胞吸附蛋白(MCP-1)、可溶性细胞内吸附分子-1(sICAM-1)及可溶性血管吸附分子-1(sVCAM-1)等在治疗前、后的变化情况。**方法** 共选取 48 例心功能稳定的慢性心力衰竭患者,将其随机分为 2 组:训练组($n=24$)及休息组($n=24$),2 组患者均给予内科常规治疗,训练组患者在此基础上同时进行运动训练;并分别在治疗前及治疗 12 周后对 2 组患者进行 GM-CSF、MCP-1、sICAM-1、sVCAM-1 及 6 min 步行试验等检查。**结果** 运动训练可以显著降低训练组患者外周炎性标志物的浓度(均 $P<0.05$),增加 6 min 步行距离($P<0.05$);休息组患者治疗 12 周后与入院时比较,上述各指标间差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 运动训练可以显著减轻慢性心力衰竭患者的炎症反应,并改善其运动功能。

【关键词】 慢性心力衰竭; 炎症; 内皮功能失调; 吸附分子; 运动训练

Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure PENG Wen, ZHANG Xiu-e, CHENG Bei. Department of Gerontology, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

【Abstract】 Objective To explore the effects of physical training on serum activity of some peripheral inflammatory markers associated with endothelial dysfunction, such as granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in patients with chronic heart failure. **Methods** Forty-eight patients were enrolled and randomly divided into two groups: a training group and a rest group. The patients of both groups were both given conventional internal medicine therapy, and the patients of the training group were given physical training in addition. The serum levels of GM-CSF, MCP-1, sICAM-1 and sVCAM-1 in patients of the two groups were determined with stable chronic heart failure before and after 12 weeks of programmed physical training. At the same time, the motor functional status of chronic heart failure patients was evaluated by using the 6-minute walking test. **Results** It was shown that the physical training produced a significant reduction in serum GM-CSF, MCP-1, sICAM-1 and sVCAM-1 as well as a significant improvement in performance of the 6-minute walking test. **Conclusion** The physical training could significantly alleviate the inflammation reaction and improve the motor function of patients with chronic heart failure.

【Key words】 Chronic heart failure; Inflammation; Endothelial dysfunction; Adhesion molecules; Physical training

据相关资料表明,血管内皮功能失调可导致因周围血管收缩和/或运动诱发的缺血,这是慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者运动功能受损的关键因素之一^[1];同时有研究发现,炎症反应参与了 CHF 的发生、发展过程,反映 CHF 患者体内血管内皮功能受损的各项炎性标志物含量也相应升高^[2],而运动训练可改善患者冠状动脉阻力血管的内皮功能,上调一氧化氮合酶(endothelial constitutive nitric oxide synthase, eNOS)的基因表达,促进一氧化氮(nitric oxide, NO)合成,改善冠脉血流。Linke 等^[3]将 22 例男性慢

性心力衰竭患者随机分为踏车训练组和对照组,经 4 周训练后,发现训练组患者上肢血管内皮细胞功能明显改善,提示局部肌肉训练可影响全身性内皮细胞功能。然而目前国内外关于运动训练对 CHF 患者内皮功能及其相关炎性因子影响的报道甚少,为此我们采用 6 min 步行试验法(6-minute walk test, 6-MWT)^[4]对 CHF 患者进行运动训练,观察训练前、后患者粒细胞-吞噬细胞克隆刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、吞噬细胞吸附蛋白(macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1)、可溶性细胞内吸附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)及可溶性血管吸附分子-1(soluble

vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1) 等内皮炎症相关因子的变化。现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2001 年 2 月至 2003 年 3 月间在我院接受住院治疗的 CHF 患者 48 例,均经病史、体检、胸片、超声心动图等检查后确诊,并排除各种急、慢性感染、肿瘤、风湿病及创伤等。其中,男 31 例,女 17 例;年龄 56~68 岁,平均 (67.0 ± 10.8) 岁;其中患高血压心脏病者 12 例,患心肌病者 6 例,患冠状动脉粥样硬化性心脏病者 30 例;依据 NYHA 标准对本组患者心功能进行检测,发现 II 级 19 例,III 级 21 例,病情相对稳定的 IV 级患者 8 例。将上述患者随机分为训练组 ($n=24$) 及休息组 ($n=24$),2 组患者一般情况及病情具体见表 1,各方面差异均无统计学意义,具有可比性。另外还选取 25 例健康者作为健康对照组,其中男 17 例,女 8 例;年龄 55~70 岁,平均 (65.0 ± 9.0) 岁,该组对象于研究期间保持原有生活习惯不变。

二、治疗方法

训练组及休息组患者均常规接受地高辛、血管紧张素转化酶抑制剂、利尿剂等内科治疗。训练组心功能 II、III 级患者在此基础上,于住院后 1~2 d 内进行运动训练,心功能 IV 级患者待其心功能稳定后进行运动训练。所有患者入院时均进行超声心动图检查及运动耐力试验,于运动耐力试验前 5 min 检测心率 (heart rate, HR) 及血压 (blood pressure, BP),运动耐力试验采用 6 min 步行试验法。试验步骤严格遵照 Linke 等^[3]报道的方法进行,全部患者均完成该试验,其中有 2 例患者在试验过程中休息了 15~30 s,有 4 例患者运动后呼吸急促且诉明显胸痛、疲劳,有 7 例患者运动后稍显气促、胸闷,其余无明显不适反应。整个试验进行全程心电图监测,未发现须终止试验的恶性心律失常情况出现。上述 2 组患者均遵医嘱按时、按量服药,同时训练组在医生的指导下进行每日 4 次稍低于或等于 6-MWT 强度的运动训练 (即在周围环境相对稳定的 30 m 长廊内,以自己尽可能快的速度来回走动,持续 6 min),出院后仍需坚持训练;休息组患者则未给予相应运动训练。训练组及休息组患者均于治疗 12 周后随访,并再次进行 HR、BP、B 超及运动耐力检查等。

三、标本采集与检测

所有患者分别于训练前及训练 12 周后的清晨,空腹抽取静脉血 10 ml,离心取血清后于 -80°C 冰箱中保存。采用 ELISA 法分别检测 GM-CSF、MCP-1、sICAM-1 及 sVCAM-1 水平,试剂盒购自法国 Diocine 公司,严格按照操作说明书进行。同时健康对照组也于上述时间

点接受相同检查。

四、统计学分析

本研所得数据均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、各组患者血流动力学参数及 6 min 步行距离的改变

在进行运动训练前,训练组及休息组患者入院时的 HR、收缩压 (SBP)、心肌耗氧量 ($\text{RPP} = \text{HR} \times \text{SBP}$) 及 6 min 步行距离间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。经 12 周训练后,发现训练组患者与治疗前比较,其 HR、RPP 及 6 min 步行距离均有显著改善 (均 $P < 0.05$);休息组患者治疗 12 周后上述各指标与入院时比较,差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。具体情况见表 2。

表 1 2 组患者基本情况比较

组 别	例数 (例,男/女)	年龄 (岁)	心脏病(例)	
			缺血性	扩张性
训练组	24(16/8)	66 ± 9	16	3
休息组	24(15/9)	67 ± 11	14	3

组 别	高血压病 (例)	心功能分级(例)			射血分数 (%)
		II	III	IV	
训练组	5	10	10	4	28.4 ± 6.0
休息组	7	9	11	4	27.9 ± 5.0

表 2 2 组患者血液动力学各参数及 6 min 步行距离比较

组 别	HR (bpm)	SBP (mmHg)	RPP	6 min 步行距离 (m)
训练组				
治疗前	88 ± 12	112 ± 12	9 856 ± 1 344	408.1 ± 41.6
治疗后	78 ± 10*	119 ± 16	9 282 ± 1 215*	492.2 ± 36.8*
休息组				
治疗前	93 ± 10	112 ± 18	10 416 ± 1 125	406.4 ± 39.5
治疗后	89 ± 9	108 ± 18	9 612 ± 972	412.3 ± 35.3

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

二、各组患者超声心动图各参数变化情况分析

2 组患者入院时的左室大小、缩短率及射血分数间差异均无统计学意义。训练组治疗 12 周后与入院时比较,其射血分数有显著增加 ($P < 0.05$);休息组治疗 12 周后与入院时比较,上述指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体情况见表 3。

表 3 2 组患者治疗前、后超声心动图各参数比较

组 别	左室大小(cm)	缩短率 FS(%)	射血分数 EF(%)
训练组			
治疗前	6.2 ± 0.5	21.9 ± 5.2	30.4 ± 6.7
治疗后	6.2 ± 0.6	23.1 ± 6.0	40.1 ± 5.2*
休息组			
治疗前	6.3 ± 0.4	19.7 ± 3.7	28.6 ± 5.0
治疗后	6.4 ± 0.5	21.5 ± 5.0	27.9 ± 5.4

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

四、各组患者外周血清 GM-CSF、MCP-1、sICAM-1 及 sVCAM-1 的变化分析

各组患者分别经 12 周治疗后,发现训练组患者外周血 GM-CSF、MCP-1、sICAM-1 及 sVCAM-1 水平均较训练前有显著减少,而休息组患者治疗前、后差异无明显变化。在开始治疗前,训练组及休息组患者 GM-CSF、MCP-1、sICAM-1 及 sVCAM-1 的血清浓度均明显高于对照组;经 12 周治疗后,虽然训练组患者 GM-CSF、MCP-1、sICAM-1 及 sVCAM-1 的血清浓度有所下降,但仍显著高于健康对照组。具体情况见表 4。

表 4 各组患者治疗前、后血清炎症因子水平的变化($\bar{x} \pm s$)

组 别	GM-CSF (pg/ml)	MCP-1 (pg/ml)	sICAM-1 (ng/ml)	sVCAM-1 (ng/ml)
训练组				
治疗前	28 ± 2 [△]	189 ± 6 [△]	368 ± 32 [△]	1 354 ± 98 [△]
治疗后	17 ± 3 ^{*△}	154 ± 6 ^{*△}	314 ± 29 ^{*△}	1 065 ± 100 ^{*△}
休息组				
治疗前	29 ± 2 [△]	186 ± 6 [△]	370 ± 31 [△]	1337 ± 103 [△]
治疗后	28 ± 2 [△]	192 ± 5 [△]	364 ± 28 [△]	1325 ± 101 [△]
健康对照组	3 ± 1	112 ± 6	165 ± 8	453 ± 10

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与健康对照组比较,[△] $P < 0.01$

讨 论

在正常情况下,血管内皮对循环系统具有中心调控作用,如内皮细胞可不断释放内皮舒张因子,以抵抗包括去甲肾上腺素、血管紧张素 II 及内皮素在内等因子的血管收缩效应。内皮舒张因子是通过 NO 来发挥效应的,当血管内皮功能失调时,机体可减少 NO 的合成及释放,导致周围血管收缩并诱发运动性缺血,从而使患者的运动功能降低。最近有研究发现,CHF 患者体内巨噬细胞趋化蛋白(MCP-1)及巨噬细胞炎症蛋白(MIP-1 α)水平均增高^[2],该蛋白可以促使单核细胞从循环系统向组织内迁移。当单核细胞与内皮细胞相互作用时,可以诱导 GM-CSF 的合成及内皮吸附分子的表达,如细胞内吸附分子(ICAM-1)及血管吸附分子(VCAM-1)等;同时 GM-CSF 又可以激活成熟中性粒细胞、单核细胞及嗜酸性粒细胞,从而产生氧自由基及相关细胞因子等^[5]。氧自由基可以减少一氧化氮合酶(NOS)的基因表达,从而抑制 NO 的生成,并通过氧化应激反应促使内皮细胞发生凋亡^[6]。当内皮细胞被激活或受损时,可向循环系统中释放可溶性内皮吸附分子(如 sICAM-1、sVCAM-1 等)。因此可通过检测外周血清 GM-CSF、MCP-1、sICAM-1、sVCAM-1 的水平来了解 CHF 患者内皮功能的相应情况。本研究结果表明,2 组 CHF 患者与健康对照组比较,其外周血清 GM-CSF、MCP-1、sICAM-1 及 sVCAM-1 浓度均明显增加,说明 CHF 患者内皮功能有显著损伤。该发现与

Adamopoulos 等^[7]的研究结果类似。

目前国际上仍缺乏针对 CHF 患者的标准化运动训练方案,Meyer^[8]通过研究后认为,进行间断性运动训练可以使患者承受较高的运动强度,从而获得更佳训练效果。6 min 步行试验原是一种检测 CHF 患者运动耐力及预测患者短期预后的运动试验方法,因其具有简单易行、经济、安全、重复性好、接近 CHF 患者日常实际生活等优点,而且其运动强度可达到受试者 60%~80% 的心率储备^[9],符合中等强度运动训练对身体的各项要求,因而目前该方法在临床上被广泛应用。本研究结果提示,CHF 患者经过 12 周的 6 min 步行训练(达中等运动强度)后,其 HR、RPP 及 EF 值均有明显改善,患者 6 min 步行距离也显著延长,说明适度的运动训练对 CHF 患者生理功能具有显著的改善作用;同时训练组患者经 12 周训练后,其血清 GM-CSF、MCP-1、sICAM-1 及 sVCAM-1 均较训练前明显降低,但仍显著高于健康对照组;另外训练组及休息组患者在治疗开始前,其炎症因子浓度间并无明显差异,但训练组经 12 周运动训练后,其上述各项指标均较休息组显著降低,表明中等强度运动训练在改善患者的心功能、提高其运动耐力及生活质量的同时,还可以进一步改善 CHF 患者的内皮功能、减轻其外周炎症反应。

参 考 文 献

- Georgiou D, Belardinelli R. Exercise and coronary endothelial function. *N Engl J Med*, 2000, 343:147-148.
- Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP, et al. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy. Evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation*, 1999, 99:2124-2131.
- Linke A, Schoene N, Gielen 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.
- 彭雯, 张秀娥, 成蓓, 等. 6 分钟步行试验在老年慢性心衰患者康复疗效中的应用. *中国康复医学杂志*, 2003, 18:224-226.
- Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama JI, et al. Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Circulation*, 1996, 93:1185-1193.
- Ferrari R, Agnoietti L, Comini L, et al. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure. *Eur Heart J*, 1998, 19:11.
- Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2001, 22:791-797.
- Meyer K. Exercise training in heart failure: recommendation based on current research. *Med Sci Sports Exerc*, 2001, 33:525-531.
- Keteyian SJ, Brawner CA. Chronic heart failure and cardiac rehabilitation for the elderly: is it beneficial? *Am J Geriatr Cardiol*, 1999, 8:80-86.

(修回日期:2004-08-27)

(本文编辑:易 浩)