

• 论 著 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 12. 007

呼吸肌功能锻炼对老年慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者 ET-1、VEGF 的影响*

王世福¹, 林良奋¹, 黄春丽¹, 陈小飞¹, 符沙沙^{2△}

1. 海南省定安县人民医院呼吸内科, 海南定安 571200; 中南大学湘雅医学院

附属海口医院呼吸与危重症医学科, 海南海口 570311

摘 要:目的 探讨呼吸肌功能锻炼对老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压(PAH)患者肺功能和内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)的影响。方法 选取 2018 年 1 月至 2021 年 1 月在海南省定安县人民医院呼吸内科就诊的 160 例稳定期 COPD 合并 PAH 患者, 随机分为常规治疗组及呼吸肌锻炼组, 每组各 80 例。常规治疗组给予祛痰、吸氧等常规治疗, 呼吸肌锻炼组在常规治疗的基础上联合呼吸肌功能锻炼。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组患者 ET-1、VEGF 水平, 比较两组患者肺功能及 ET-1、VEGF 水平的差别。结果 两组干预前第一秒呼气容积(FEV1)、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC)、ET-1、VEGF 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。干预后, 呼吸肌锻炼组 FEV1、FEV1/FVC 水平高于常规治疗组, 而 ET-1、VEGF 水平低于常规治疗组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 呼吸肌功能锻炼能改善 COPD 合并 PAH 患者肺功能, 降低血清 ET-1、VEGF 水平, 有助于改善 PAH 病情。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 内皮素-1; 血管内皮生长因子

中图分类号: R563

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)12-1607-04

Effect of respiratory muscle exercise on ET-1 and VEGF in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension*

WANG Shifu¹, LIN Liangfen¹, HUANG Chunli¹, CHEN Xiaofei¹, FU Shasha^{2△}

1. Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Ding'an County,

Ding'an, Hainan 571200, China; 2. Department of Respiratory and Critical

Care Medicine, the Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College,

Central South University, Haikou, Hainan 570311, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of respiratory muscle exercise on endothelin-1(ET-1) and vascular endothelial growth factor(VEGF) in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) complicated with pulmonary hypertension(PAH). **Methods** A total of 180 patients with stable COPD complicated with PAH treated in the Department of Respiratory Medicine of People's Hospital of Ding'an County from January 2018 to January 2021 were randomly divided into the routine treatment group($n=80$) and the respiratory muscle exercise group($n=80$). The routine treatment group was given oxygen inhalation and other conventional treatment, and the respiratory muscle exercise group was combined with respiratory muscle function exercise. Serum ET-1 and VEGF levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), the lung function and the differences of ET-1 and VEGF between the two groups were compared. **Results** There were no differences in the first second expiratory volume(FEV1), forced expiratory volume/forced vital capacity(FEV1/FVC), ET-1 and VEGF between the two groups before treatment($P > 0.05$). After treatment, the FEV1 and FEV1/FVC in the respiratory muscle exercise group were higher than those in the routine treatment group, while ET-1 and VEGF were lower than those in the routine treatment group, with statistical significance($P < 0.05$). **Conclusion** Respiratory muscle exercise could reduce the levels of serum ET-1 and VEGF in patients with COPD complicated with PAH, which may improve the condition of PAH.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary arterial hypertension; endothelin-1; vascular endothelial growth factor

* 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200489)。

作者简介: 王世福, 男, 主治医师, 主要从事呼吸系统疾病相关研究。△ 通信作者, E-mail: 383054138@qq.com。

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的慢性炎症性呼吸道疾病。在我国 40 岁以上人群发病率约为 9.4%^[1]。肺动脉高压(PAH)是 COPD 的常见并发症,患病率高达 55.4%^[2],容易加重肺功能障碍,甚至导致肺源性心脏病。内皮素-1(ET-1)和血管内皮生长因子(VEGF)是与炎症反应、血管生成有关的血清因子,与 COPD 的发生发展有关^[3-4]。目前,COPD 合并 PAH 缺乏有效的治疗手段。呼吸肌功能锻炼法是 COPD 的一种康复治疗措施,但对 PAH 的影响及其机制尚不清楚。本研究拟探讨呼吸肌功能锻炼对 COPD 合并 PAH 患者肺功能及 ET-1、VEGF 的影响,以期对 PAH 的诊治提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2021 年 1 月在海南省定安县人民医院呼吸内科住院的老年稳定期 COPD 合并 PAH 患者 160 例,男 92 例,女 68 例;年龄 60~88 岁,平均(65.13±4.38)岁。将 160 例患者随机分为常规治疗组和呼吸肌锻炼组,每组各 80 例。纳入标准:(1)年龄 60~90 岁;(2)符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》中 COPD 的诊断标准^[5];存在慢性咳嗽、咳痰,呼吸困难进行性加重及有 COPD 危险因素接触史,使用支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC)<70%,且咳嗽、咳痰、喘息等呼吸道症状稳定至少 1 个月;(3)符合 PAH 的诊断标准:由资深的超声科医生应用彩色多普勒超声心电图检测,采用三尖瓣压差法估测患者安静状态下的肺动脉收缩压(PASP)^[6],根据文献^[7],PASP≥40 mm Hg 定义为 PAH。排除标准:(1)精神病或其他原因不能配合检查者;(2)患有急性感染、严重高血压、高血压性心脏病、冠心病、心脏瓣膜病、风湿性心脏病、肿瘤、心功能Ⅲ级以上者;(3)严重肝、肾功能受损者;(4)患有血液系统、风湿免疫系统疾病者;(5)近 1 个月使用过糖皮质激素、非甾体类抗炎药物及免疫抑制剂者;(6)正在服用巴比妥等抑制睡眠及呼吸中枢药物者;(7)合并其他呼吸系统疾病如支气管扩张、哮喘、肺炎等患者。本研究经海南省定安县人民医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 常规治疗组给予祛痰、氧疗、止咳、扩张支气管等常规治疗,呼吸肌锻炼组在常规治疗组的基础上给予呼吸肌功能锻炼。(1)腹式呼吸:指导患者将双手放在胸前及腹部,尽可能保证胸部不动,在呼气时,使用手掌按压腹部,使腹部回缩,在吸气时,使用腹部力量对抗手掌压力,使腹部鼓起,每次 10 min,每天 3 次。(2)缩唇呼吸:指导患者调整呼吸频率,吸气时使用鼻子作深吸气,呼气时嘴做缩唇状,缓慢呼吸,保证吸呼比约为 1:2,每次 10 min,每天 3 次。

(3)坐式呼吸操:指导患者坐在病床上,①握紧双手,进行肘关节屈曲及伸直训练,屈曲时吸气,伸展时呼吸,每组 8 次,之后进行 4 次深呼吸;②展臂训练,在展臂时吸气,抱胸时呼气,每组 8 次;③双膝屈伸训练,指导患者双膝交替屈伸,吸气时双手包膝,呼气时使用双手按压胸部,交替进行,每组 8 次;④指导患者进行上半身旋转训练,每组 8 次。两组患者均干预 6 个月。

1.3 观察指标 收集患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、血压、吸烟史、血糖、血脂等一般资料。由肺功能室采用 MasterScreen PFT 型肺功能测定仪检测干预前后的第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC)等指标。入院后常规于第 2 天清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心(室温,20 min),用 EP 管收集离心所得血清,置于-20℃超低温冰箱保存待测。ET-1 试剂盒购自上海百沃生物技术有限公司,VEGF 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,由实验员严格按试剂盒说明书操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组患者年龄、性别、吸烟史、BMI、血压、空腹血糖、总胆固醇、PASP 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	常规治疗组 (<i>n</i> =80)	呼吸肌锻炼组 (<i>n</i> =80)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)	65.46±7.25	64.72±6.98	0.66	0.51
男性	48(60.0)	44(55.0)	0.41	0.52
吸烟	34(42.5)	29(36.3)	0.65	0.42
BMI(kg/m ²)	21.51±2.74	22.25±3.83	-1.41	0.16
收缩压(mm Hg)	127.05±12.01	126.16±11.21	0.48	0.63
舒张压(mm Hg)	71.82±8.37	70.62±6.79	0.99	0.32
空腹血糖(mmol/L)	4.97±0.93	5.11±0.78	-1.03	0.30
总胆固醇(mmol/L)	4.12±0.84	4.23±0.93	-0.79	0.43
PASP(mm Hg)	52.76±4.68	53.15±3.74	-0.58	0.56

2.2 两组患者干预前后肺功能比较 两组患者干预前 FEV1、FEV1/FVC 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);经过 6 个月的干预后,两组 FEV1、FEV1/FVC 均较干预前上升($P < 0.05$),呼吸肌锻炼

组 FEV1、FEV1/FVC 较常规治疗组更高 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组干预前后 ET-1、VEGF 水平比较 两组患者干预前 ET-1、VEGF 水平比较,差异均无统计学意

义($P > 0.05$);干预后,两组 ET-1、VEGF 水平均较干预前下降($P < 0.05$),呼吸肌锻炼组 ET-1、VEGF 水平低于常规治疗组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者干预前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FEV1(L)		FEV1/FVC(%)	
		干预前	干预后	干预前	干预后
常规治疗组	80	1.42±0.25	1.52±0.34 ^a	51.48±7.27	56.57±5.46 ^a
呼吸肌锻炼组	80	1.40±0.27	1.61±0.19 ^a	52.15±6.34	59.18±7.03 ^a
t		0.49	-2.07	-0.62	-2.62
P		0.63	0.04	0.54	0.01

注:与同组干预前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组干预前后 ET-1、VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	n	ET-1		VEGF	
		干预前	干预后	干预前	干预后
常规治疗组	80	6.32±1.03	5.46±0.94 ^a	247.62±10.27	242.18±12.16 ^a
呼吸肌锻炼组	80	6.18±0.95	5.11±1.13 ^a	248.57±13.34	238.46±11.03 ^a
t		0.89	2.12	-0.51	2.03
P		0.37	0.03	0.61	0.04

注:与同组干预前比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨 论

COPD 是常见的呼吸系统疾病。有报道指出, COPD 患者如果合并 PAH, 5 年生存率仅为 36%^[8]。目前仍缺乏有效治疗 PAH 的手段。呼吸肌是实现肺收缩、舒张的解剖学基础,是肺通气的动力源。呼吸肌疲劳是 COPD 患者病情加重的重要原因之一。探讨呼吸肌功能锻炼法对 COPD 合并 PAH 患者的影响具有重要的临床价值。

既往研究表明,全身低强度抗阻运动能改善 COPD 患者的肺功能和焦虑、抑郁等负面情绪,提高患者运动能力和生活质量^[9]。但许多长期重度 COPD 患者往往合并肺源性心脏病、冠心病、严重骨质疏松等,可能不适合做抗阻运动,而呼吸肌功能锻炼法在此类患者中的风险较小,因此适用的人群更广。本研究发现,针对 COPD 合并 PAH 患者,呼吸肌功能锻炼组干预后的 FEV1、FEV1/FVC 高于常规治疗组,提示呼吸肌功能锻炼能改善 COPD 合并 PAH 患者的肺功能。呼吸肌功能锻炼可能有助于提高呼吸肌的收缩力,增加肺部的通气量^[10],改善氧供及血流^[11],缓解 PAH 发病机制中的重要环节低氧血症及肺血管收缩,从而有助于 PAH 病情恢复。VEGF 是一种与血管生成密切相关的细胞因子,在肺组织中有分布,可通过还原型辅酶 II 氧化酶及转化生长因子 β 通路,提高体内活性氧化产物水平,参与气

道重塑及肺部动脉血管壁增厚等过程^[12]。ET-1 是血管内皮细胞因子之一,可诱导支气管黏膜下腺体分泌,激活血小板,损伤内皮细胞,诱导平滑肌收缩,刺激气道平滑肌细胞和肺部成纤维细胞增生,从而加重肺动脉重塑^[13]。此外,既往有研究表明, COPD 的发病机制与炎症因子的失衡有关^[14-15]。炎症反应能够导致呼吸肌能量代谢障碍,诱导呼吸肌细胞凋亡。炎性细胞浸润在肺血管会造成血管内皮损伤,加速肺血管重塑^[16],而 VEGF、ET-1 均与肺部炎症失调有关^[2-3],因此,也可能间接通过炎症途径加重了肺部损伤。本研究发现,呼吸肌锻炼组干预后的 VEGF、ET-1 较常规治疗组降低,提示呼吸肌功能锻炼能改善 PAH 病情,可能与降低了 VEGF、ET-1 水平,改善了 PAH 发病机制中的部分代谢紊乱有关。因此,对于 COPD 合并 PAH 患者,在常规吸氧等治疗的基础上,应尽早开始并长期坚持呼吸肌功能锻炼,可能有助于改善 PAH 预后。

综上所述,本研究结果提示呼吸肌锻炼可能对 COPD 合并 PAH 患者改善病情有益,对 PAH 的治疗、康复具有重要的临床参考价值,值得进一步推广。但是,本研究未对 COPD 合并 PAH 患者的长期预后进行随访,其远期转归情况尚不明确。而且,本研究由于样本量相对较小,为横断面研究,具有一定局限性,今后需要多中心、大样本、前瞻性研究进一步

验证。

参考文献

- [1] 荣健,戈艳红,陈贵梅,等. 2010—2019 年中国 40 岁及以上成人慢性阻塞性肺疾病患病率的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(13): 2305-2309.
- [2] 沈奕播,聂洪玉,李琦. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的临床特征与危险因素分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(5): 371-375.
- [3] YAN F, PIDAYI M, XIA Y, et al. The prognosis value of C-reactive protein and endothelin-1 in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary artery pressure[J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(4): 1697-1701.
- [4] GAO X, WANG X, JIAO N, et al. Association of VEGFA polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han and Mongolian populations[J]. Exp Physiol, 2021, 106(8): 1839-1848.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [6] FISHER M R, CRINER G J, FISHMAN A P, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema[J]. Eur Respir J, 2007, 30(5): 914-921.
- [7] SUBIAS P E. Comments on the 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Rev Esp Cardiol, 2016, 69(2): 102-108.
- [8] 可爱华,叶青,曹霞. 慢性阻塞性肺病患者血清 HIF-1 α 、OPN 水平与继发肺动脉高压的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(3): 279-282.
- [9] 李娜. 有氧运动联合低强度抗阻运动训练在重度慢性阻塞性肺疾病患者中的应用[J]. 中国临床护理, 2021, 13(2): 115-118.
- [10] CHIU K L, HSIEH P C, WU C W, et al. Exercise training increases respiratory muscle strength and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory muscle weakness[J]. Heart Lung, 2020, 49(5): 556-563.
- [11] BASSO-VANELLI R P, DI LORENZO V A, LABA DESSA I G, et al. Effects of inspiratory muscle training and calisthenics-and-breathing exercises in COPD with and without respiratory muscle weakness [J]. Respir Care, 2016, 61(1): 50-60.
- [12] 沈慧,费晓云,顾晓花. 血清 VEGF、bFGF 水平与慢性阻塞性肺病患者肺动脉高压的关系[J]. 中国医药导报, 2019, 16(26): 125-128.
- [13] ZHANG Y, XU C. The roles of endothelin and its receptors in cigarette smoke-associated pulmonary hypertension with chronic lung disease [J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(9): 153083.
- [14] 原慧芳,张效本. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 PGRN、HSP70、CTRP5 水平与肺功能及炎症因子的关系研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(21): 2655-2658.
- [15] 何琛璐,许钦,刘润武. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患儿血清肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6、超敏 C-反应蛋白水平研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(5): 383-384.
- [16] ANSARIN K, RASHIDI F, NAMDAR H, et al. Echocardiographic evaluation of the relationship between inflammatory factors (IL6, TNF α , hs-CRP) and secondary pulmonary hypertension in patients with COPD. A cross sectional study[J]. Pneumologia, 2015, 64(3): 31-35.

(收稿日期: 2021-09-16 修回日期: 2022-01-08)

(上接第 1606 页)

- [5] 刘亚婷,李涛,徐恩君,等. 132 例儿童食物不耐受结果分析[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(7): 1033-1035.
- [6] 曾晓丽,纪智倩,蔡良奇,等. 厦门地区 1 049 例患者食物不耐受特异性 IgG 抗体检测[J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9(8): 11-14.
- [7] 韩跃东,张超,翟达,等. 西安地区 1 233 例食物不耐受情况分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 11(15): 3443-3445.
- [8] 刘素玲,侯铁英,陈慧敏,等. 3 744 例事物不耐受检查情况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 37(11): 1552-1553.
- [9] 傅锦芳,刘文恩,陈霞,等. 长沙地区 1 510 例患者食物不耐受调查分析[J]. 实用预防医学, 2014, 7(21): 811-813.
- [10] 戈立秀,张丽,张伟,等. 体检人群小麦不耐受阳性率及其组分的分析研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(19): 2827-2829.
- [11] 郑岚,杨茜,王星,等. 上海地区 2 437 例食物不耐受患儿过敏原谱检测分析[J]. 检验医学, 2018, 33(9): 786-789.
- [12] 杨焦锋,王伟娟,徐璐,等. 608 例儿童及青少年食物不耐受情况结果分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(9): 1267-1271.
- [13] 王桂立,冯琳琳. 健康体检人群食物不耐受的流行现状及相关因素研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(6): 73-75.
- [14] TAO R, FU Z, XIAO L, et al. Chronic food antigen-specific IgG-mediated hypersensitivity reaction as a risk factor for adolescent depressive disorder[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2019, 17(2): 183-189.
- [15] 黄洁明,钟冕. 食物不耐受检测意义及饮食指导的临床研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(20): 2835-2837.

(收稿日期: 2021-09-21 修回日期: 2022-01-19)