

运动训练对肝硬化患者运动功能的疗效观察

陈建敏, 张楠楠, 王志勇

【摘要】 目的:观察运动训练对肝硬化患者运动功能的影响。方法:将 20 例肝硬化患者随机分为运动组和常规组各 10 例,均接受常规药物治疗,运动组在此基础上给予 8 周的适度运动训练。分别在治疗前后采用超声下股四头肌的厚度评估肌肉质量,等速肌力测试评估伸膝肌力,6min 步行距离(6MWD)评估运动能力,同时采用慢性肝病调查问卷(CLDQ)评估健康相关生活质量(HRQoL),监测运动前后肝硬化严重程度及血液指标变化。结果:干预后运动组患者的 6MWD、股四头肌的厚度、伸膝肌力、CLDQ 评估中乏力、活动 2 项评分较治疗前及常规组比较均有显著提高($P < 0.05$)。结论:适度的运动训练可提高肝硬化患者的运动功能,提高健康相关生活质量。

【关键词】 肝硬化;运动训练;运动功能;健康相关生活质量

【中图分类号】 R49;R575.2 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2019.01.008

Effects of an exercise program in patients with hepatic cirrhosis Chen Jianmin, Zhang Nannan, Wang Zhiyong. Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China

【Abstract】 Objective: To observe the effect of an exercise program in patients with hepatic cirrhosis. **Methods:** Twenty patients with hepatic cirrhosis were randomly divided into exercise group and control group, $n=10$ in each group. The control group and exercise group were treated with routine medical management. The exercise group were additionally given the program of moderate exercise for 8 weeks under supervision of a physiotherapist. Before and after the 8-week intervention, we determined exercise capacity (6-minute walk distance, 6MWD), quadriceps muscle thickness (measured by ultrasound), isometric knee extension (isometric dynamometer), and health-related quality of life (HRQoL) by answers from Chronic Liver Disease Questionnaires (CLDQ). **Results:** After intervention, 6MWD, quadriceps muscle thickness, isometric knee extension, and scores of fatigue and activity in CLDQ were significantly increased in exercise group as compared with those before intervention and in control group ($P < 0.05$ for all). **Conclusion:** Physical exercise could improve exercise capacity, muscle mass, and HRQoL in patients with hepatic cirrhosis.

【Key words】 hepatic cirrhosis; exercise program; exercise capacity; health-related quality of life

肝硬化是广泛慢性肝损伤的最后一种常见转归,发病率和死亡率均较高^[1]。患者处于一种高分解代谢状态,经常会出现疲劳、肌肉减少^[2]、肌力减弱、心肺功能下降,从而出现运动功能(如:肌肉质量、运动能力等)的下降,影响患者的生活质量^[3]。肌肉质量及运动能力与患者的预后联系密切^[1-3]。因此,我们迫切需要建立能够改善肝硬化患者运动能力、肌肉质量且安全有效的干预策略。运动训练在许多慢性病中已被证实可以改善患者运动能力及肌肉质量,提高运动功能^[5-6]。本研究采用适度运动训练对肝硬化患者进行干预,并评估运动能力、肌肉质量和健康相关生活质量(Health-related Quality of Life, HRQOL)的改变,监测其并发症及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 10 月~2017 年 10 月于福建医科大学附属第一医院肝内科住院的肝硬化患者 20 例。所有患者都理解并愿意参加本项临床试验并提供签署的知情同意书。入选标准:由影像学或肝组织活检诊断的肝硬化;Child-Pugh 分级 A 或 B 级^[7];年龄 18~70 岁;对于高危的胃底食管静脉曲张的患者采用以指南为基础的主要预防措施^[1]。排除标准:之前 1 个月因肝硬化失代偿住院;前 3 个月有静脉曲张的出血,以前任何时候有过静脉曲张出血,并且没有做好二级预防;没有预防措施重度食管静脉曲张;终末期肝硬化,终末期肝病模型(Model for end-stage liver disease, MELD) > 25 ^[4];肝细胞癌或其他肿瘤;饮酒(过去 3 个月);目前明显存在肝性脑病,腹水或水肿症状,神经系统疾病无法配合测试;症状明显的并存疾病(心脏、肺、肾,未经处理的严重抑郁症);存在运动禁忌;预期寿命 < 6 个月。患者按数字随机法分为 2

收稿日期:2018-01-27

作者单位:福建医科大学附属第一医院康复科,福州 350005

作者简介:陈建敏(1988-),女,住院医师,主要从事神经康复、慢性疾病康复方面的研究。

组,各10例,2组患者的年龄、性别、肝硬化病因、肝衰竭严重程度、药物治疗等一般资料情况组间差异均无统计学意义,具有可比性,见表1。

表1 2组患者一般资料比较

项目	运动组(n=10)	常规组(n=10)
性别(男/女,例)	7/3	8/2
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.4 ± 7.6	57.6 ± 5.7
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	20.8 ± 14.6	18.7 ± 11.6
病因(酒精/病毒/其他,例)	4/2/4	3/4/3
先前有腹水(例)	8	9
先前有肝性脑病(例)	0	2
先前有静脉曲张出血(例)	2	1
服用β受体阻滞剂(例)	4	3
服用利尿剂(例)	3	4
Child-Pugh 分级 A/B(例)	7/3	8/2
MELD 分数(分, $\bar{x} \pm s$)	8.3 ± 0.5	9.3 ± 0.4

1.2 方法 2组患者均进行常规药物治疗。运动组在此基础上进行运动训练,每天1次,每周3d,分别为每周一、三、五进行,连续8周。运动组每次训练包括10min热身训练、30min有氧运动(踏车运动和跑步机步行)、10min的弹力带抗阻训练以及10min的放松练习。运动强度需适中,通过亚极量心率来确定运动量,亚极量心率=(220-年龄)×0.6。训练由康复治疗师完成,训练过程中由康复及肝内科医生、护士进行监督和陪同,注意监测生命体征。

1.3 评定标准 治疗前后监测患者临床指标。①临床参数:Child-Pugh评分、MELD分数、BMI(body mass index, BMI=体重/身高的平方)。监测的血液指标包括:血清胆红素、白蛋白、国际标准化比值(international Normalized Ratio, INR)、血清肌酐、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数^[1]。②6MWD:患者按照自己的速度沿着30m长的走廊走,在6min内走尽可能多的距离(m)^[9]。③膝关节伸展最大肌力:这是在一个标准的坐姿下,膝关节在60°弯曲下使用等速肌力测试仪进行测试(美国产 Biodex System-3)^[8],取双侧平均值。④肌肉厚度:使用彩色多普勒超声诊断仪(Philips iU22)对股四头肌厚度进行检测。患者保持仰卧位,被测量的下肢膝关节屈曲90°。测量的位点为从髌前上棘与髌骨上缘中下1/3处。双侧分别测量,取双侧平均值,并通过身高的平方进行修正^[1]。⑤慢性肝病调查问卷(Chronic Liver Disease Questionnaires, CLDQ):对所有患者使用CLDQ问卷进行HRQoL评估。CLDQ问卷包括腹部症状、乏力、全身症状、活动、情感功能、焦虑6个维度29个条目,各条目及维度分值范围均为1~7分,分数越高表明生活质

量越好^[1]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0版统计学软件包进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。均数间比较采用t检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2组患者Child-Pugh评分、MELD分数、BMI及各血液学指标检查干预前后比较及干预后组间比较差异均无统计学意义。见表2。

表2 2组患者干预前后血液学指标比较 $\bar{x} \pm s$

项目	运动组(n=10)		常规组(n=10)	
	干预前	干预后	干预前	干预后
Child-Pugh(分)	6.2 ± 1.3	6.3 ± 1.5	6.3 ± 1.6	6.3 ± 1.1
MELD(分)	9.8 ± 2.4	10.2 ± 2.5	10.3 ± 2.0	10.8 ± 2.6
BMI(kg/m ²)	27.8 ± 3.7	26.1 ± 3.5	26.8 ± 4.3	29.1 ± 4.0
胆红素(μmol/L)	18.8 ± 10.8	20.7 ± 8.9	20.9 ± 13.6	22.8 ± 11.9
白蛋白(g/L)	37.1 ± 5.3	37.9 ± 5.2	36.2 ± 4.1	36.4 ± 3.4
INR	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.5
血清肌酐(μmol/L)	77.1 ± 18.2	75.2 ± 16.7	70.4 ± 16.4	75.2 ± 15.9
ALT(U/L)	64.3 ± 16.7	65.5 ± 21.4	66.7 ± 75.9	68.1 ± 65.3
AST(U/L)	68.9 ± 33.6	65.1 ± 37.3	72.6 ± 62.3	66.7 ± 75.9
Hb(g/L)	146.8 ± 17.3	148.3 ± 16.9	142.1 ± 12.4	145.1 ± 15.2
血小板计数(个)	93.4 ± 31.0	95.3 ± 23.9	90.7 ± 46.2	93.2 ± 42.1

干预后,运动组6MWD、伸膝肌力、股四头肌厚度与组内干预前和常规组干预后比较均明显提高(均 $P < 0.05$);运动组CLDQ中的乏力和活动两项得分较组内干预前及常规组比较均显著提高(均 $P < 0.05$)。其他各指标干预前后及干预后组间比较差异均无统计学意义。见表3。

所有患者均能很好地接受测试及训练。在8周的干预中,无不良事件发生。

表3 2组患者干预前、后各评定指标比较 $\bar{x} \pm s$

项目	运动组(n=10)		常规组(n=10)	
	干预前	干预后	干预前	干预后
6MWD(m)	545.2 ± 129.7	610.6 ± 112.1 ^a	539.1 ± 84.5	557.1 ± 87.8
伸膝肌力(Nm)	86.0 ± 13.6	94.1 ± 14.3 ^a	85.5 ± 14.7	88.7 ± 12.9
肌肉厚度(cm/m ²)	0.58 ± 0.18	0.63 ± 0.17 ^a	0.54 ± 0.16	0.54 ± 0.12
CLDQ(分)				
腹部症状	6.43 ± 0.81	6.49 ± 1.13	6.17 ± 0.92	6.09 ± 1.01
全身症状	5.96 ± 0.92	6.01 ± 1.02	5.87 ± 0.54	5.61 ± 0.86
乏力	4.64 ± 1.51	5.61 ± 0.73 ^a	4.89 ± 1.11	4.93 ± 0.94
活动	5.12 ± 1.36	6.72 ± 0.63 ^a	6.07 ± 0.63	5.83 ± 0.87
情感功能	5.82 ± 0.49	5.88 ± 0.83	5.51 ± 1.03	5.51 ± 1.03
焦虑	6.15 ± 1.01	6.12 ± 1.43	5.49 ± 1.11	5.01 ± 1.73

与组内干预前及常规组干预后比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

肝硬化患者由于营养不良、贫血、代谢异常,常常出现疲劳、肌肉减少、力量减弱、运动能力下降,从而导致健康相关生命质量下降^[9]。运动训练在许多慢性病中已被证实可以改善患者运动能力及肌肉质量,如心衰^[6,10]、心房颤动^[11]、直肠癌术后等^[12],但针对肝硬化患者目前临床上尚未建立完善的运动干预策略^[2]。国外一些学者对门诊肝硬化的运动训练做了一些研究,主要是采用有氧训练的方式进行干预,并通过身体成分测量、SF-36 生活质量量表、心肺运动试验等方法分别评估肝硬化患者的肌肉质量、生活质量和运动能力。目前针对住院的肝硬化患者进行干预的研究仍较少。本研究主要针对住院的肝硬化患者进行 8 周的运动训练并在治疗前后定量的方式评估肌肉质量,结果提示治疗 8 周后干预组患者的伸膝肌力、股四头肌厚度、6MWD、CLDQ 均较对照组明显改善,并且干预过程中未观察到明显的副作用。

肌肉减少最初是定义为年龄相关的肌肉质量和功能下降^[13-14],而慢性疾病(如帕金森病、心力衰竭、阻塞性肺病等)已被报道会促进肌肉减少的发展。肝硬化患者由于代谢异常、肌肉生长抑素升高、泛素蛋白酶体通路及自噬系统的激活等原因导致肌肉质量及力量减弱^[15]。日本肝病学会近年来确认了肌肉减少对肝硬化患者的预后和生存率有重要的影响^[16]。在过去研究中发现,运动训练可有效保持肌肉的质量^[17],预防甚至逆转肌肉减少^[17-18]。肌肉质量的增加可以提高肌肉去氨的能力,从而降低了肝性脑病发生率^[9]。因此,在肝硬化患者中建立一个包括运动训练在内的有效干预策略是很重要的。本研究主要采用超声测量股四头肌厚度评估肌肉质量,等速肌力测定仪评估伸膝肌的力量,结果提示运动组与股四头肌厚度的增加及力量的增强有显著相关;运动组患者治疗后股四头肌厚度、伸膝肌力均有显著改善,而常规组则无明显改善。在肝硬化患者中,第 3 腰椎水平所测得的肌肉萎缩程度是一个独立的死亡预测因素^[19],股四头肌厚度与其呈正相关^[1],故运动后股四头肌力量及厚度的增强可能与患者的预后存在相关性。

运动能力已被用作预后因素,并与 MELD 测量的肝病严重程度存在着负相关^[2-3]。本研究通过 6MWD 对患者运动能力进行评估。干预前,运动组和常规组患者的 6MWD 分别为(529.2±131.7)m 和(570.6±112.1)m,提示肝硬化患者的基本运动能力明显受损,因为他们在 6min 步行测试中只走了 63% 的预测值。干预 8 周后,运动组患者的 6MWD 较干预

前显著提高,而常规组则无明显变化。与 Carey 等^[20]学者的研究相比,本研究肝硬化患者病情较轻,2 组 6MWD 基线分数均较高。功率自行车结合跑步机步行训练模式与单独步行训练相比,6MWD 的增加是没有预料到的。

肝硬化患者由于疲劳、乏力等因素严重影响社区及家庭活动,导致生命质量下降^[15]。本研究采用 CLDQ 对患者健康相关生命质量进行评估,结果提示乏力、活动项得分均明显提升,而其他项目运动后没有显著变化,可能是由于病人病情较轻,基线较高。

运动训练对肝硬化患者的运动功能益处都必须在增加不良事件或副作用发生率的情况下获得。中等强度的运动(最大限度的 30%)已被证明可显著增加了门静脉高压患者的门脉压力^[1],运动训练也可能会引起肝性脑病、腹水和门静脉高压等肝脏疾病的晚期并发症。故在训练前需严格限制纳入与排除标准,严格按照亚极量心率在治疗前确定每一位患者的运动量以减少出血风险^[2]。研究发现,通过非选择性受体阻滞剂的预处理,可有效防止门脉压力的增高^[1,21]。本研究在肝内科医生以及康复科医生的积极配合下,对每一位患者的药物都进行了严格的调整,谨慎地确保了适当的静脉曲张预防措施已经到位。前期的研究证实,肝硬化患者对功率自行车及步行训练具有良好的耐受性^[1],故本研究采用功率自行车结合跑步机步行训练的模式,禁止腹部肌肉或可能增加腹内压的锻炼。运动过程前、中、后都必须监测患者的心率、血压、血氧饱和度等情况,一旦出现任何不适立即停止训练,由肝内科医师及康复科医师进行紧急处理。本研究在实施过程中,病人没有出现肝硬化的并发症及出血风险,且运动训练对患者的 MELD 评分、Child-Pugh 评分及血液指标等没有明显不良影响。

本研究仍存在一些不足:出于安全性考虑,纳入的患者病情均较轻,故对于较严重的肝硬化患者疗效尚不清楚;又由于运动训练需持续 8 周,故目前研究的均为住院患者,但由于住院患者大多病情较重,故本研究样本量较小;最后由于观察周期过短,未能对长期疗效及预后进行评估,长期疗效尚不明确,这些都将在后续的研究中进一步完善和探讨。

综上所述,在康复医师、治疗师以及肝内科医生指导下适度的运动训练短期内可能增加肝硬化患者的运动功能,提高健康相关的生活质量。

【参考文献】

- [1] Zenith L, Meena N, Ramadi A, et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces

- fatigue in patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014,12(11):1920-1926.
- [2] Jones Jacqueline C, Coombes Jeff S, Macdonald Graeme A. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis[J]. *Liver transplantation*, 2012, 18(2): 146-151.
- [3] Eliane Viana Mancuzo. Pre- Transplant Aerobic Capacity and Prolonged Hospitalization After Liver Transplantation[J]. *Ge Portuguese Journal of Gastroenterology*, 2015, 22(3): 87-92.
- [4] Román E, Torrades MT, Nadal MJ, et al. Randomized Pilot Study: Effects of an Exercise Programme[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(8):1966-1975.
- [5] Levitsky J. Resting and Exercise Energy Metabolism After Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. *Transplantation Direct*, 2017, 3(8): e188.
- [6] Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(1):36-46.
- [7] 中华医学会外科学分会门静脉高压症学组. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(10):1086-1090.
- [8] Lai JC, Volk ML, Strasburg D, et al. Performance-Based Measures Associate With Frailty in Patients With End-Stage Liver Disease[J]. *Transplantation*, 2016, 100(12):2656-2660.
- [9] Román E, Torrades MT, Nadal MJ, et al. Randomized Pilot Study: Effects of an Exercise Programme and Leucine Supplementation in Patients with Cirrhosis[J]. *Digestive diseases and sciences*, 2014, 59(8): 1966-1975.
- [10] Kadoglou NP, Mandila C, Karavidas A, et al. Effect of functional electrical stimulation on cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(8): 833-839.
- [11] Osbak PS, Mourier M, Henriksen JH, et al. Effect of physical exercise training on muscle strength and body composition, and their association with functional capacity and quality of life in patients with atrial fibrillation: a randomized controlled trial[J]. *J Rehabil Med*, 2012, 44(11):975-979.
- [12] van Zutphen M, Winkels RM, van Duijnhoven FJ, et al. An increase in physical activity after colorectal cancer surgery is associated with improved recovery of physical functioning: a prospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):74.
- [13] Rosenberg IH. Summary comments and methodological problems in determining nutritional status of older persons[J]. *Am J Clin Nutr* 1989, 50:1231-1233.
- [14] Eva Román, M Teresa Torrades, M Josep Nadal, et al. Randomized Pilot Study: Effects of an Exercise Programme and Leucine Supplementation in Patients with Cirrhosis[J]. *Digestive diseases and sciences*, 2014, 59(8): 1966-1975.
- [15] Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, et al. Review article: sarcopenia in cirrhosis-aetiology, implications and potential therapeutic interventions[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(7): 765-777.
- [16] Hiraoka A, Michitaka K, Kiguchi D, et al. Efficacy of branched-chain amino acid supplementation and walking exercise for preventing sarcopenia in patients with liver cirrhosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(12):1416-1423.
- [17] Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, et al. Effects of an Intensive Lifestyle Intervention Program on Portal Hypertension in Patients With Cirrhosis and Obesity: The SportDiet Study [J]. *Hepatology*, 2017, 65(4):1293-1305.
- [18] Koya S, Kawaguchi T, Hashida R, et al. Effects of in-hospital exercise on liver function, physical ability and muscle mass during treatment of hepatoma in patients with chronic liver disease[J]. *Hepatol Res*, 2016, 47(3):E22-E34.
- [19] Tandon P, Ney M, Irwin I, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value[J]. *Liver Transpl* 2012, 18(10):1209-1216.
- [20] Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates [J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(12):1373-1378.
- [21] Román E, García-Galcerán C, Torrades T, et al. Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151652.

作者·读者·编者

参考文献著录格式

参考文献:文稿中有关引用资料以近期出版的期刊及著作为主,应用的资料必需是正式发行的出版物,按在文稿中首次出现的顺序编码,并用方括号标注如“曾敏等^[1]报道”。参考文献著录格式应将作者的前1~3名列出,第3名后加等。①著作:作者·书名[M]·出版地:出版社,年,起止页码。②期刊:作者·文稿题[J]·期刊名,年,卷(期):起止页码。