

# 有氧训练对稳定期 COPD 患者肺康复效果及机制探讨

王坤, 李雅薇, 王玉龙

**【摘要】** 目的:观察有氧训练对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者肺康复效果,初步探讨其治疗机制。方法:选择 COPD 患者 86 例,按照随机数字表法分为观察组和对照组各 43 例。对照组接受 COPD 稳定期常规治疗,观察组在对照组治疗基础上予以有氧训练,共治疗 12 周。比较 2 组治疗前后心肺运动功能指标、白细胞介素-17(IL-17)、转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、IL-10、血管内皮生长因子(VEGF)、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )水平以及外周血 Th17、Treg 含量、Th17/Treg 值。结果:治疗 12 周后,2 组峰值摄氧量(PeakVO<sub>2</sub>)、最大每分钟通气量(VE<sub>max</sub>)较治疗前均明显升高(均 $P < 0.01$ ),且观察组均高于对照组(均 $P < 0.01$ ),但 2 组无氧阈时 CO<sub>2</sub> 通气当量(VE/CO<sub>2</sub> AT)较治疗前均明显降低(均 $P < 0.01$ ),且观察组更低于对照组( $P < 0.01$ )。2 组 IL-17、VEGF、HMGB1、bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、Th17、Th17/Treg 值较治疗前均明显降低(均 $P < 0.01$ ),且观察组均更低于对照组(均 $P < 0.01$ ),但 2 组 TGF- $\beta$ 1、IL-10、Treg 较治疗前均明显升高(均 $P < 0.01$ ),且观察组均高于对照组(均 $P < 0.01$ )。结论:有氧训练有利于调节 Th17/Treg 细胞亚群失衡,抑制炎症反应,延缓肺血管重塑,提高 COPD 患者的心肺运动功能。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病;有氧训练;血管重塑;心肺运动功能

**【中图分类号】** R49;R563.8 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2021.03.008

**Effects and mechanism of aerobic training on pulmonary rehabilitation of COPD patients in stable stage** Wang Kun, Li Yawei, Wang Yulong. Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518000, China

**【Abstract】** **Objective:** To explore the effect of aerobic training on pulmonary rehabilitation of patients with COPD in stable stage and the treatment mechanism. **Methods:** A total of 86 cases of COPD were selected according to the random number table method, the patients were divided into two groups with 43 cases in each group. The control group received conventional treatment of COPD during the stable period. The treatment group was given aerobic training on the basis of treatment in the control group. Before and after 12 weeks of treatment, cardiopulmonary function indicators, interleukin-17 (IL-17), transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), IL-10, vascular endothelial growth factor (VEGF), high mobility group protein 1 (HMGB1), basic fibroblast growth factor (bFGF) and hypoxia-induced factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) levels, peripheral blood Th17 and Treg contents, and Th17/Treg value were compared between the two groups. **Results:** After 12 weeks of treatment, the peak VO<sub>2</sub> and VE<sub>max</sub> in the two groups were significantly higher than those before treatment (all  $P < 0.01$ ), and those in the treatment group were significantly higher than those in the control group (all  $P < 0.01$ ), but the VE/CO<sub>2</sub> at anaerobic threshold in the two groups was significantly lower than that before treatment ( $P < 0.01$ ), and that in the treatment group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.01$ ). The levels of IL-17, VEGF, HMGB1, bFGF, HIF-1 $\alpha$ , Th17 and Th17/Treg after treatment in the two groups were significantly lower than those before treatment (all  $P < 0.01$ ), and those in the treatment group were significantly lower than those in the control group (all  $P < 0.01$ ), but the levels of TGF- $\beta$ 1, IL-10 and Treg in the two groups were significantly higher than those before treatment (all  $P < 0.01$ ), and those in the treatment group were significantly higher than those in the control group (all  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Aerobic training is beneficial to regulate Th17/Treg cell subgroup imbalance, inhibit inflammatory response, delay pulmonary vascular remodeling, and improve cardiopulmonary function in COPD patients.

**【Key words】** chronic obstructive pulmonary disease; aerobic training; vascular remodeling; cardiopulmonary function

收稿日期:2020-06-15

作者单位:深圳大学第一附属医院(深圳市第二人民医院)康复医学科,广东深圳 518035

作者简介:王坤(1986-),女,主管技师,主要从事重症康复、步态研究等。

通讯作者:王玉龙, wjlk889@163.com

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种好发于老年人的慢性呼吸系统疾病,以持续性呼吸系统症状和渐进性气流受限为主要特点,病程漫长,迁延难愈,长期气道阻塞导致肺

泡缺氧,CO<sub>2</sub>潴留,患者活动能力受限,生存质量受到严重影响<sup>[1]</sup>。稳定期的治疗主要在于缓解症状、改善心肺运动功能,减缓疾病进展<sup>[2]</sup>。COPD是多种因素长期互相作用的结果,辅助性T细胞17(T helper cell, Th17)和调节性T细胞(T regulatory cell, Treg)失衡及其相关因子的异常分泌在COPD的发生中发挥了重要作用<sup>[3]</sup>,同时,机体持续存在的炎症反应和缺氧刺激也促进肺血管重塑,导致肺动脉高压形成<sup>[4]</sup>。本研究观察有氧训练对稳定期COPD患者Th17/Treg平衡、血管重塑和心肺运动功能的影响,以探讨有氧运动改善稳定期COPD的效果及治疗机制。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院2018年1月~2020年1月收治的COPD患者86例,纳入标准:符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》中COPD诊断标准<sup>[5]</sup>;病情处于稳定期,肺功能分级Ⅱ级或Ⅲ级;年龄45~70岁;入组前12周内未发生急性加重;自愿参加本次临床试验,并签署协议书。排除标准:合并肺炎、肺结核、支气管扩张等其它肺部严重疾病;合并严重创伤、全身严重感染、自身免疫性疾病等;需接受有创或无创机械通气治疗;心肝肾等脏器严重疾病或恶性肿瘤、精神系统疾病;肢体功能障碍无法接受有氧训练;同时参加其它临床试验。本研究通过医院伦理批准,所有患者均知情同意,并签署协议书。按照随机数字表法将86例COPD患者分为观察组和对照组各43例,2组一般资料比较差异均无统计学意义,见表1。

1.2 方法 对照组接受COPD稳定期常规治疗<sup>[6]</sup>,包括氧气吸入、支气管扩张剂等。沙美特罗替卡松粉吸入剂,每次1吸(含丙酸氟替卡松500μg和沙美特罗50μg),每日2次;口服氨茶碱缓释片每次0.1g,每日2次,共治疗12周。观察组在对照组治疗基础上予以有氧训练。采取踩踏功率自行车方式,每日1次,每次训练40min,每周5次,共12周。训练时,先以10W的功率热身10min,以心率增加约20次/min为宜,随增加运动负荷,达到15W,运动靶心率达到50%~70%的人体适宜最大心率,达到靶心率的时间保持20min,最后5~10min是将运动负荷减至10W,进行恢复休息训

练,每次训练为40min左右。

1.3 评定标准 ①心肺运动功能指标:干预前后应用意大利COSMED 2900型心肺功能测定仪测定心肺运动功能指标,患者佩戴血压、心电监护设备和信息采集装置,空载热身2min,之后从5w开始以20w/min的速度逐渐增加,同时转速保持在50~55r/min,患者出现如下情况之一时停止运动:出现心悸、胸痛、面色苍白、出汗、呼吸困难等明显不适症状;心电图出现ST段压低>2mm或抬高>1mm;出现室性早搏、房颤、频发室速等恶性心律失常;收缩压>220mmHg或降低>10mmHg;患者要求停止。记录峰值摄氧量(Peak oxygen uptake, Peak-VO<sub>2</sub>)、最大每分钟通气量(maximal ventilation, VE-max)、无氧阈时CO<sub>2</sub>通气当量(ventilation equivalent, VE/CO<sub>2</sub> AT)。②实验室检查:干预前后抽取2组清晨静脉血6ml置于EDTA抗凝试管中,以3000r/min转速离心10min(离心半径r=10cm),收集上清液置于-80℃冰箱内待测,应用酶联免疫法测定血清细胞因子水平,包括白细胞介素-17(Interleukin, IL-17)、转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、IL-10,试剂盒购自上海优宁维生物科技股份有限公司,并应用酶联免疫法测定2组血管重塑相关指标,包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、高迁移率族蛋白1(High mobility group proteins 1, HMGB1)、碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)和缺氧诱导因子-1α(Hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α),试剂盒购自深圳晶美生物制品公司,以上操作均严格按照试剂盒说明书进行。酶联免疫法具体测定方法:将血清内填入洗液静置接触30s,之后每孔加入50μL检测缓冲液,加入2倍倍比稀释标准品,空白孔复孔加入50μL检测缓冲液,样本孔加入50μL预稀释样本,之后每孔加入50μL稀释的检测抗体,室温下孵育2h,反复洗板6次,各孔加入100μL稀释的链霉亲和素,室温下静置45min,再次洗板6次,各孔加入显色底物TMB,避光下孵育30min,最后各孔加入终止液,观察颜色变化。将离心后全血应用流式细胞术进行Th17、Treg检测,计算Th17/Treg值,仪器应用美国Beckm Epics型流式细胞仪。

表1 2组患者一般资料比较

组别	n	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$ )	病程 (d, $\bar{x} \pm s$ )	肺功能分级(例)		吸烟时间 (年, $\bar{x} \pm s$ )
		男	女				Ⅱ级	Ⅲ级	
对照组	43	30	13	60.3±9.1	63.7±9.6	13.9±4.4	31	12	22.7±7.5
观察组	43	32	11	60.8±8.9	63.1±9.4	14.8±5.1	27	16	23.6±7.8
$\chi^2/t$		0.231		0.258	0.293	0.876	0.847		0.545
P		0.631		0.797	0.770	0.383	0.357		0.587

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 软件分析统计数据, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间、组内均数比较应用  $t$  检验, 计数资料以例表示, 采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组治疗前后运动功能指标比较 治疗 12 周后, 2 组 PeakVO<sub>2</sub>、VE<sub>max</sub> 较治疗前均明显升高 (均  $P < 0.01$ ), 且观察组更高于对照组 (均  $P < 0.01$ ), 但 2 组 VE/CO<sub>2</sub> AT 较治疗前均明显降低 (均  $P < 0.01$ ), 且观察组更低于对照组 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

2.2 2 组细胞因子比较 治疗 12 周后, 2 组 IL-17 水平较治疗前均明显降低 (均  $P < 0.01$ ), 且观察组更低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 但 2 组 TGF- $\beta$ 1、IL-10 水平较治疗前均明显升高 (均  $P < 0.01$ ), 且观察组更高于对照组 (均  $P < 0.01$ )。见表 3。

2.3 2 组血管重塑指标比较 治疗 12 周后, 2 组血清 VEGF、HMGB1、bFGF、HIF-1 $\alpha$  水平较治疗前均明显降低 (均  $P < 0.01$ ), 且观察组以上指标均更低于对照组 (均  $P < 0.01$ )。见表 4。

2.4 2 组外周血 Th17、Treg 含量、Th17/Treg 值比

较 治疗 12 周后, 2 组外周血 Th17、Th17/Treg 值较治疗前均明显降低 (均  $P < 0.01$ ), 且观察组均更低于对照组 (均  $P < 0.01$ ), 2 组 Treg 较治疗前均明显升高 (均  $P < 0.01$ ), 且观察组更高于对照组 ( $P < 0.01$ )。见表 5。

## 3 讨论

呼吸道和肺实质慢性炎症及结构破坏是 COPD 的病理基础, 自身介导的免疫反应在 COPD 的发生和进展中发挥了重要作用<sup>[7]</sup>。自身免疫反应可导致呼吸道发生炎症损伤, 多种淋巴细胞、中性粒细胞和巨噬细胞参与这一病理过程。Th17、Treg 是近年来发现的细胞亚群, 分别是由 CD4+T 细胞在细胞因子的刺激下分化成的两个辅助 T 淋巴细胞亚型<sup>[8]</sup>, 其中 Th17 可分泌 IL-17、IL-23 等致炎因子, IL-17 可诱导炎症细胞分泌炎症因子和趋化因子, 诱导并活化中性粒细胞, 诱发并加重炎症反应的发生; Treg 是具有免疫抑制作用的淋巴细胞亚群, 主要通过分泌 TGF- $\beta$ 1、IL-10 等细胞因子抑制 T 细胞的过度增殖和激活, 维持机体的免疫平衡。文献研究表明 Th17/Treg 失衡在肺部慢性炎症性疾病的发生和进展中发挥了重要作用<sup>[9]</sup>。

表 2 2 组治疗前后运动功能指标比较

组别	n	PeakVO <sub>2</sub> (mL/min)				VE <sub>max</sub> (L/min)				VE/CO <sub>2</sub> AT			
		治疗前		治疗后		治疗前		治疗后		治疗前		治疗后	
		t	P	t	P	t	P	t	P	t	P		
对照组	43	1328.53±159.26	1436.74±163.03	3.113	0.003	35.71±4.05	39.22±4.14	3.974	0.000	43.29±3.06	40.15±3.02	4.789	0.000
观察组	43	1311.06±152.14	1545.98±169.81	6.757	0.000	36.82±4.16	45.35±4.58	9.040	0.000	43.85±3.13	37.31±3.06	9.797	0.000
t		0.520	3.043			1.254	6.511			0.839	4.332		
P		0.604	0.003			0.213	0.000			0.404	0.000		

表 3 2 组治疗前后细胞因子比较

组别	n	IL-17				TGF- $\beta$				IL-10			
		治疗前		治疗后		治疗前		治疗后		治疗前		治疗后	
		t	P	t	P	t	P	t	P	t	P		
对照组	43	32.56±6.34	25.37±5.29	5.710	0.000	856.34±144.15	1138.69±172.46	8.237	0.000	36.29±6.44	49.19±8.28	8.064	0.000
观察组	43	32.83±6.50	19.85±4.07	11.099	0.000	849.75±138.49	1339.20±183.61	13.956	0.000	35.78±7.31	58.62±8.70	13.180	0.000
t		0.195	5.423			0.216	5.220			0.343	5.149		
P		0.846	0.000			0.829	0.000			0.732	0.000		

表 4 2 组治疗前后血管重塑指标比较

组别	n	VEGF(pg/mL)				HMGB1(ng/mL)				bFGF(ng/mL)				HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)			
		治疗前		治疗后		治疗前		治疗后		治疗前		治疗后		治疗前		治疗后	
		t	P	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P		
对照组	43	87.82±9.38	69.35±7.61	10.027	0.000	3.19±0.66	2.37±0.43	6.826	0.000	139.28±12.85	112.30±9.81	10.944	0.000	78.62±9.64	65.83±8.01	6.503	0.000
观察组	43	88.40±9.51	59.89±7.48	15.452	0.000	3.23±0.68	1.77±0.39	12.213	0.000	141.66±13.06	86.24±9.28	22.683	0.000	79.98±9.80	54.28±7.17	13.879	0.000
t		0.285	5.814			0.277	6.778			0.852	12.655			0.821	7.045		
P		0.777	0.000			0.783	0.000			0.397	0.000			0.414	0.000		

表 5 2 组治疗前后外周血 Th17、Treg 含量、Th17/Treg 值比较

组别	n	Th17(%)				Treg(%)				Th17/Treg			
		治疗前		治疗后		治疗前		治疗后		治疗前		治疗后	
		t	P	t	P	t	P	t	P	t	P		
对照组	43	5.06±1.68	2.97±1.06	6.899	0.000	3.86±1.22	4.67±1.44	3.646	0.001	1.37±0.43	0.75±0.21	8.496	0.000
观察组	43	5.10±1.64	1.88±0.74	11.736	0.000	3.89±1.18	5.56±1.56	5.599	0.000	1.43±0.56	0.46±0.16	10.921	0.000
t		0.112	5.529			0.164	2.749			0.557	7.203		
P		0.911	0.000			0.870	0.007			0.579	0.000		

金松等<sup>[3]</sup>的研究也发现Th17/Treg比值与第1秒呼气容积/预计值、第1秒呼气容积/用力肺活量均呈负相关,认为COPD患者存在Th17/Treg细胞免疫失衡,而这种细胞免疫失衡情况与肺功能下降密切相关。

本研究发现治疗后有氧训练组Th17细胞、Th17/Treg低于对照组,Treg细胞高于对照组,血清IL-17含量低于对照组,TGF- $\beta$ 1、IL-10含量高于对照组,提示干预2组炎症反应趋于平衡,分析原因如下:有氧训练通过运动可改善全身关节和肌肉的废用状态,避免肢体功能障碍的过早出现,还有利于调节机体核糖体蛋白基因和肉毒素抑制蛋白基因的表达,抑制机体的炎症反应<sup>[10]</sup>。通过有氧运动训练干预,还可使COPD常规治疗药物的作用得到有效增强,从而进一步缓解了机体的慢性炎症反应。研究表明有氧运动训练可提高稳定期COPD患者运动耐力,缓解慢性炎症状态,改善患者的呼吸道症状<sup>[11]</sup>。本研究发现干预后观察组PeakVO<sub>2</sub>、VE<sub>max</sub>、VE/CO<sub>2</sub> AT均优于对照组。进一步表明有氧训练有利于抑制稳定期COPD患者Th17细胞和IL-17的功能,增加Treg、TGF- $\beta$ 1、IL-10功能,调节Th17/Treg细胞亚群失衡,抑制机体炎症反应,从而改善心肺运动功能,提高运动耐力。

在COPD患者的慢性疾病进程中,气流受限所致的氧供应不足和呼吸道持续存在的慢性炎症均可导致肺内血管收缩,促进多种血管活性因子的高表达,加速肺血管重塑和肺动脉高压形成<sup>[12]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 是机体调节氧稳态的核心转录因子,缺氧状态下HIF-1 $\alpha$ 会分泌增加以促进多种与血管新生相关细胞因子的分泌<sup>[13]</sup>;VEGF、bFGF是参与血管新生的细胞因子,可促进血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和成纤维细胞增殖,进而发生血管重塑,其分泌量受到HIF-1 $\alpha$ 的调控<sup>[14]</sup>。炎症细胞因子在肺间质浸润也是促进血管结构异常,进行发生重塑的重要机制,作为参与炎症反应的重要细胞因子,HMGB1直接参与了肺血管的重塑过程。李晓丹等<sup>[15]</sup>的研究发现COPD稳定期患者血清VEGF、HMGB1、bFGF、HIF-1 $\alpha$ 水平与肺血管重塑密切相关,而应用中医补肺活血法有利于降低HIF-1 $\alpha$ 等血清指标水平,纠正肺血管重塑,改善肺功能。本研究检测到观察组COPD患者接受有氧训练后,血清VEGF、HMGB1、bFGF、HIF-1 $\alpha$ 水平均显著降低,推测可能与有氧训练可延缓COPD患者肺血管重塑有关,这也可能是其改善稳定期COPD患者心肺运动功能的重要机制。

综上所述,有氧训练有利于调节Th17/Treg细胞亚群失衡,抑制炎症反应,延缓肺血管重塑,提高COPD患者的心肺运动功能。本研究不足之处在于纳入病例

数较少,所得结论尚需要扩大样本量进一步验证。

## 【参考文献】

- [1] Neumeier A, Keith R. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: The GOLD and NICE Guidelines for the Management of COPD[J]. J Hosp Med, 2020,15(2):1-2.
- [2] Kefala AM, Fortescue R, Alimani GS, et al. Prevalence and clinical implications of respiratory viruses in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and exacerbations: a systematic review and meta-analysis protocol [J]. BMJ Open, 2020,10(4):035640.
- [3] 金松,吴小军.慢性阻塞性肺疾病患者外周血Th17和Treg细胞的表达及意义[J].武汉大学学报(医学版),2018,39(6):961-965.
- [4] Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, et al. Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A systematic review and meta-analysis [J]. Chest,2017,151(3):544-554.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J].中华呼吸与结核杂志,2013,36(4):255-264.
- [6] 曾素芬,张素贞,彭秋金.胸腺法新用于COPD患者治疗前后免疫功能的对比分析[J]. International Infections Diseases(Electronic Edition),2020,9(1):108-110.
- [7] Lin CC, Wang YY, Chen SM, et al. Shegan-Mahuang Decoction ameliorates asthmatic airway hyperresponsiveness by downregulating Th2/Th17 cells but upregulating CD4 + FoxP3 + Tregs [J]. J Ethnopharmacol,2020,253:112656.
- [8] 徐丽,郭振武,贾连群,等.肝脾同治方对哮喘小鼠Th17/Treg及Foxp3/ROR $\gamma$ t的影响[J].长春中医药大学学报,2018,34(6):1048-1052.
- [9] Imani S,Salimian J,Fu J, et al. Th17/Treg-related cytokine imbalance in sulfur mustard exposed and stable chronic obstructive pulmonary (COPD) patients: correlation with disease activity [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol,2016,38(4):270-280.
- [10] 刘东辉,张欣怡.负荷深呼吸训练联合有氧运动对老年烟民慢性阻塞性肺疾病患者肺功能康复的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(1):108-111.
- [11] 杨凤娇,钱钧,唐肖雄,等.有氧训练对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者外周血IL-6、IL-10及心肺运动功能的影响[J].中国康复,2019,34(8):420-422.
- [12] Zuo L, Chuang CC, Clark AD, et al. Reactive Oxygen Species in COPD-Related Vascular Remodeling [J]. AdvExp Med Biol, 2017,967:399-411.
- [13] 李新,努尔阿米娜·铁力瓦尔迪,穆清爽,等. MicroRNA-199a-5p和HIF-1 $\alpha$ 在慢性阻塞性肺疾病上皮细胞中的表达及相关性[J].国际检验医学杂志,2020,41(7):821-825.
- [14] Thimraj T A, Birru R L, Mitra A, et al. Homeobox, Wnt, and Fibroblast Growth Factor Signaling is Augmented During Alveogenesis in Mice Lacking Superoxide Dismutase 3, Extracellular [J]. Lung,2017,195(2):263-270.
- [15] 李晓丹,王坤,张春阳.补肺活血法治疗COPD稳定期患者的疗效及对肺血管重塑、Th17/Treg免疫平衡的影响[J].世界中医药,2019,14(12):3290-3293.