

高强度间歇训练应用于慢性心力衰竭患者的研究现状

余秋雨, 陆晓

【关键词】 心力衰竭; 高强度间歇训练; 中等强度持续训练; 心脏康复

【中图分类号】 R49; R541.61 【DOI】 10.3870/zgkf.2022.04.013

心力衰竭(heart failure, HF)简称心衰,是一种表现为心室射血功能和(或)充盈功能受损的临床综合征。近年来心脏再同步化治疗、植入式心脏复律除颤器得到更广泛的应用^[1-2],但是心衰的发病率与死亡率随着人口老龄化的发展仍持续升高^[3],部分患者尚需辅以非药物手段来达到更佳的治疗效果^[4]。2013年,美国心脏病学会基金会、美国心脏学会建议稳定的慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者进行运动训练^[5],运动方案多以中等强度持续训练(moderate-intensity continuous training, MICT)为基础,其疗效得到临床研究的证实^[6]。近年来更多证据表明高强度间歇训练(high-intensity interval training, HIIT)相比于 MICT 具有一定优势^[7-9]。因此,HIIT 对于 CHF 患者是否为最优康复方案值得探讨。本文对 HIIT 应用于 CHF 患者心脏康复中的发展、作用机制、应用及治疗可行性进行综述。

1 概述及发展

1.1 概述 HIIT 是指反复多次、每次持续时间短的高强度有氧运动,每组高强度运动被短暂的较低强度运动或休息期间隔^[10]。目前研究中 CHF 患者 HIIT 方案的训练强度多大于 75%最大耗氧量,间歇期为静止性休息或中低等强度运动,运动期和间歇期持续时间从 20s 到数分钟不等,频率多采用 3 次/周,训练周期一般为 3~16 周。HIIT 的特点是运动强度接近运动者的最大能力,单次运动持续时间较短,机体达到高强度运动的累积时间较长,运动对机体产生的累积有氧刺激较强^[6, 11-12]。

1.2 发展历程 间歇性跑步及步行方案首先在 19 世纪被提出^[13],后来作为运动员的训练方式得到普及,但对心衰患者来说仍被视为禁忌^[14]。1990 年 Meyer 等^[15]将 HIIT 应用于冠状动脉旁路搭桥术患者术后

康复中,开启了 HIIT 在心脏康复中的应用。HIIT 与 MICT 训练的区别在于,MICT 的训练强度一般小于 75%最大耗氧量,存在持续运动时间长、运动模式单一等局限性;而 HIIT 能让患者的运动强度短时间内达到高水平,患者通过间歇期恢复,不易产生疲劳、更易坚持,HIIT 的总运动刺激更大,最短获益周期为 6 周^[16],且在改善心脏功能及有氧能力等方面使 CHF 患者获益更多^[8]。因此,对于 CHF 患者而言,HIIT 作为一种依从性好、运动时效性高、获益周期短的训练方式逐渐得到应用。近期研究表明,根据临床特征进行个性化 HIIT 运动处方制定或改良 HIIT 运动模式均能达到良好疗效,并增加了训练挑战性和趣味性^[17-19]。

2 HIIT 在心力衰竭康复中的作用机制

2.1 改善骨骼肌的功能 骨骼肌的纤维总量与类型、线粒体含量与功能在机体摄取、利用能量底物的环节起决定作用,与运动耐力密切相关^[20]。HIIT 使 CHF 患者肌肉得到更长更多的刺激,诱导骨骼肌产生适应性变化从而改善因骨骼肌功能障碍引起的肌肉耐力下降和疲劳感。其生理机制在于改善骨骼肌的结构和功能:结构方面改善骨骼肌的萎缩状态,表现为增加骨骼肌总纤维数量和降低 IIb 型肌纤维比例,进而有效增加运动耐力、减少疲劳感^[21];功能方面改善骨骼肌的氧化状态,提高线粒体功能和骨骼肌对能源物质的利用效率,表现为上调机体的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)、葡萄糖转运蛋白及氧化应激通路基因表达,进而促进线粒体的生物发生和葡萄糖转运,提高骨骼肌摄氧能力,进而提高患者的有氧运动能力^[8, 22]。

2.2 改善心肌细线粒体功能 Vettor 等^[23]的研究发现 HIIT 可增加小鼠心肌线粒体转录因子 A 的表达,提高线粒体的合成能力。Jiang 等^[24]探究了 HIIT 对心肌梗死后大鼠心肌线粒体的保护作用,结果显示 HIIT 通过抑制氨基末端激酶 P53 信号通路并提高 PGC-1 α 的表达水平,阻止线粒体的病理进程,恢复线

收稿日期:2021-07-07

作者单位:南京医科大学第一附属医院康复医学中心,南京 210029

作者简介:余秋雨(1995-),女,硕士研究生,主要从事心肺及重症康复方面的研究。

通讯作者:陆晓, luxiao1972@163.com

粒体功能进而改善心功能。

2.3 改善血管内皮功能 血管内皮功能障碍与CHF患者心肌灌注受损、心功能不全相关。研究表明,CHF患者在HIIT训练后血管内皮依赖性舒张功能(flow-mediated dilatation,FMD)明显改善。FMD由一氧化氮(nitric oxide,NO)的生物利用度调节,HIIT能通过增加NO的生物利用度提高FMD^[8,25]。研究发现HIIT可强化P13K(p110 α)和Akt信号通路,通过提高磷酸化糖原合成酶激酶、NO合成酶活性改善内皮功能与心功能^[26]。

3 HIIT在心力衰竭康复的应用

3.1 改善心脏功能 研究发现,HIIT使CHF患者左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)明显提高,左室舒张末期容积和收缩末期容积明显降低($P<0.02$),而MICT组患者无明显变化,提示HIIT改善心脏收缩和舒张功能相较于MICT存在显著优势^[8]。Tomczak等^[27]的研究表示CHF患者进行HIIT后左室收缩末期容积减少6%、二尖瓣环收缩速度增加21%、LVEF增加2.4%,提示HIIT对心衰患者训练后的短期心室功能产生有益作用。一项纳入7项研究共119例心衰患者的荟萃分析提示,HIIT在改善LVEF方面优于MICT^[28]。另一项纳入120例心衰患者的随机对照研究也显示,应用改良的HIIT相比于MICT在改善LVEF方面有明显优势^[29]。一项荟萃分析纳入18项研究共701例射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF)患者,其中HIIT组相比于对照组的LVEF提高更显著,但与MICT组相比没有差异^[30]。一项纳入261例心衰患者的多中心临床研究(SMARTEX-HF)发现HIIT改善左室舒张末期内径优于进行体育锻炼建议的对照组($P=0.02$)但不优于MICT组^[31]。这两项研究结果均未体现HIIT的优势,可能原因在于患者进行HIIT时训练强度不足,SMARTEX-HF研究中51%的HIIT组患者运动强度低于规定值,80%的MICT组患者运动强度高于规定值,两组间训练强度差异的缩小会掩盖HIIT改善心功能的优势;此外,MICT的疗效主要体现在训练6个月之后,而HIIT不超过3个月。综上两个因素可以说明训练强度在HIIT改善心功能中起关键作用;若期望在短期内改善心功能,HIIT是更优选的方案。

3.2 改善心肺储备功能 多项研究发现HIIT相较于MICT使CHF患者的峰值摄氧量(peak oxygen uptake, VO_{2peak})升高更显著^[7-8,29,32-33]。Haykowsky等^[34]纳入7项研究共168例患者的荟萃

分析结果显示HIIT改善HFrEF患者的VO_{2peak}明显优于MICT。Freyssin等^[35]纳入26名CHF患者的研究发现HIIT组患者训练后VO_{2peak}、6min步行距离显著优于MICT组,反映HIIT改善心肺储备功能方面的优势。另一项纳入13项研究共411例HFrEF患者的荟萃分析结果亦显示HIIT训练改善VO_{2peak}的效果优于MICT^[36],但这种优势在等热量训练方案的亚组分析中消失了,2020年ESC心血管疾病患者运动心脏病学和运动指南对此指出,对于希望恢复高强度有氧和混合耐力运动的低风险稳定患者,可以考虑开始进行HIIT方案(Ⅱb级推荐,C级证据)^[37]。另一项纳入180名CHF患者的多中心临床研究表明,HIIT和MICT均可改善VO_{2peak},两组比较无明显差异^[38],得出此结果主要考虑训练时间及周期较长导致患者依从性下降等因素所致。HIIT的优势仍需更多大型随机对照研究验证。

3.3 改善自主神经功能 Guiraud等^[39]发现CHF患者进行HIIT训练后心率显著降低、室性早搏发生减少,心率变异性(heart rate variability,HRV)分析结果中规一化的高频段功率(normalized high-frequency power, HFnu%)明显提高,与MICT组及对照组相比存在优势,Besnier等^[32]的研究结果也显示HIIT使患者HFnu%明显增高,而MICT组患者无明显改善,提示HIIT在改善心率变异性、提高自主神经调节功能方面优于MICT。

3.4 改善生活质量 Wisløff等^[8]指出HIIT使CHF患者MacNew心脏疾病健康相关生活质量问卷得分明显改善,效果优于MICT,另外几项研究发现HIIT使心衰患者的明尼苏达生活质量表(Minnesota living with heart failure questionnaire, MLHFQ)得分明显提高,提示HIIT在改善生活质量方面存在优势^[29,40-41]。而一项纳入13项研究共411例患者的荟萃分析提示HIIT在改善生活质量方面不优于MICT^[7,36],这可能与不同研究使用的量表差异性、纳入使用相同量表的研究数量不足有关。HIIT改善生活质量方面的优势仍存在争议,有待更精确的定量分析结果进行验证。

4 HIIT在心力衰竭康复的治疗可行性

4.1 安全性 HIIT应用于CHF的研究均未出现肌钙蛋白T升高、心律失常、血压异常、心衰症状加重等报道^[8,42-43]。在一项纳入了261例患者的研究中发现与运动不直接相关3例不良事件^[31];一项纳入254例患者的研究中HIIT组发生3例严重不良事件,但与MICT组及常规运动组相比差异无统计学意

义^[44]。不良事件的出现提示选择 HIIT 训练时机及评估的重要性。症状未得到控制、心功能分级 IV 级的患者进行的任何运动均被视为禁忌。CHF 患者在进行 HIIT 前应严格排除训练禁忌症,通过心脏超声、心肺运动试验等评估确保患者的运动耐受性,控制心衰危险因素、预先优化心衰治疗(包括必要的装置植入)。全运动过程监护是必要的,在出现症状时及时调整训练方案或适时终止训练^[45, 37]。

4.2 依从性 多项研究表明,心脏疾病患者能很好的耐受康复治疗中应用的 HIIT 训练^[43, 46-48]。相较于 MICT,患者更倾向于选择 HIIT,这可能与患者进行 HIIT 训练时主观疲劳感觉(rating of perceived exertion, RPE)评分更低有关,即 HIIT 通过改善 CHF 患者呼吸困难状况增加患者的依从性^[49]。Normandin 等^[43]纳入 20 例 HFrEF 患者的研究中,HIIT 组患者的训练完成度比 MICT 组更高,这与 Papathanasiou 等^[29]的研究结果一致。此外,尽管 HIIT 训练的运动输出功率更大,但是 HIIT 组患者运动后的 RPE 得分并不高于 MICT 组,提示 HIIT 是一项高效的运动方式,且患者具有很好的耐受性和依从性^[43]。

5 小结

多项研究证实 HIIT 可以改善 CHF 患者的心功能、逆转心室重构,提高心肺储备功能、生活质量并调节迷走神经功能,具有良好的依从性和安全性。目前在心衰患者中应用 HIIT 与 MICT 的优劣尚无定论,HIIT 的优势仍需大型随机对照研究进一步验证。值得注意的是,为 CHF 患者进行 HIIT 运动处方制定时,需充分考虑患者的实际情况选择搭配不同的间歇时间、间歇方式、运动强度及运动方式,为患者制定科学、个性化的最适运动方案。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [2] Lubitz SA, Leong-Sit P, Fine N, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(4): 360-366.
- [3] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2020, 141(9): e139-e596.
- [4] 何飞,周新浪,陈达开,等. 运动康复训练对冠心病慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2019,41(1):58-60.
- [5] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(16): e147-e239.
- [6] Meyer P, Gayda M, Juneau M, et al. High-intensity aerobic interval exercise in chronic heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2013, 10(2): 130-138.
- [7] Pattyn N, Beulque R, Cornelissen V. Aerobic interval vs. continuous training in patients with coronary artery disease or heart failure: an updated systematic review and meta-analysis with a focus on secondary outcomes[J]. Sports Med, 2018, 48(5): 1189-1205.
- [8] Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study[J]. Circulation, 2007, 115(24): 3086-3094.
- [9] Hsu CC, Fu TC, Yuan SS, et al. High-intensity interval training is associated with improved long-term survival in heart failure patients[J]. J Clin Med, 2019, 8(3): 409.
- [10] Calverley TA, Ogoh S, Marley CJ, et al. HIITing the brain with exercise: mechanisms, consequences and practical recommendations[J]. J Physiol, 2020, 598(13): 2513-2530.
- [11] Santos FV, Chiappa GR, Ramalho SHR, et al. Resistance exercise enhances oxygen uptake without worsening cardiac function in patients with systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Heart Fail Rev, 2018, 23(1): 73-89.
- [12] Schnohr P, Marott JL, Jensen JS, et al. Intensity versus duration of cycling, impact on all-cause and coronary heart disease mortality: the Copenhagen City Heart Study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2012, 19(1): 73-80.
- [13] Bloomfield P. Captain Barclay[J]. Eugen Rev, 1962, 54(1): 25-28.
- [14] 史秀莉,张庆,喻鹏铭. 心力衰竭患者运动训练方式及其疗效的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(5): 535-538.
- [15] Meyer K, Lehmann M, Sinder G, et al. Interval versus continuous exercise training after coronary bypass surgery: a comparison of training-induced acute reactions with respect to the effectiveness of the exercise methods[J]. Clin Cardiol, 1990, 13(12): 851-861.
- [16] Ballesta García I, Rubio Arias Já, Ramos Campo DJ, et al. High-intensity interval training dosage for heart failure and coronary artery disease cardiac rehabilitation. A systematic review and meta-analysis[J]. Revista Espanola de Cardiologia, 2019, 72(3): 233-243.
- [17] Giallauria F, Smart NA, Cittadini A, et al. Exercise training modalities in chronic heart failure: does high intensity aerobic interval training make the difference? [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2016, 86(1-2): 754.
- [18] Huang SC, Wong MK, Lin PJ, et al. Modified high-intensity interval training increases peak cardiac power output in patients with heart failure [J]. Eur J Appl Physiol, 2014, 114(9): 1853-1862.
- [19] 袁帅,肖登,周文等. 慢性心衰高强度间歇运动序贯中等强度持续运动治疗模式的初步研究[J]. 中国康复, 2019, 34(5): 250-253.
- [20] Baum O, Torchetti E, Malik C, et al. Capillary ultrastructure and mitochondrial volume density in skeletal muscle in relation to reduced exercise capacity of patients with intermittent claudication[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2016, 310(10): R943-R951.
- [21] Tan R, Nederveen JP, Gillen JB, et al. Skeletal muscle fiber-type-specific changes in markers of capillary and mitochondrial content after low-volume interval training in overweight women[J]. Physiol Rep, 2018, 6(5): e13597.

- [22] Little JP, Safdar A, Bishop D, et al. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(6):1303-1310.
- [23] Vettor R, Valerio A, Ragni M, et al. Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaption of glucose metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(5):519-528.
- [24] Jiang HK, Wang YH, Sun L, et al. Aerobic interval training attenuates mitochondrial dysfunction in rats post-myocardial infarction: roles of mitochondrial network dynamics[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4):5304-5322.
- [25] Racil G, Ounis OB, Hammouda O, et al. Effects of high vs. moderate exercise intensity during interval training on lipids and adiponectin levels in obese young females[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2013, 113(10):2531-2540.
- [26] 林延艳, 赵林双, 刘意. 有氧运动通过激活 PI3K(p110 α)/Akt 信号通路保护 2 型糖尿病小鼠心功能[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(1):73-78.
- [27] Tomczak CR, Thompson RB, Paterson I, et al. Effect of acute high-intensity interval exercise on postexercise biventricular function in mild heart failure[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2011, 110(2):398-406.
- [28] Aratijo BTS, Leite JC, Fuzari HKB, et al. Influence of high-intensity interval training versus continuous training on functional capacity in individuals with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2019, 39(5):293-298.
- [29] Papathanasiou JV, Petrov I, Tokmakova MP, et al. Group-based cardiac rehabilitation interventions. A challenge for physical and rehabilitation medicine physicians: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2020, 56(4):479-488.
- [30] Tucker WJ, Beaudry RI, Liang Y, et al. Meta-analysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: a 10-year update[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(2):163-171.
- [31] Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, et al. High-Intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Circulation*, 2017, 135(9):839-849.
- [32] Besnier F, Labrunée M, Richard L, et al. Short-term effects of a 3-week interval training program on heart rate variability in chronic heart failure: a randomised controlled trial[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(5):321-328.
- [33] Donelli da SA, Beust de LJ, da Silva PD, et al. High-intensity interval training is effective and superior to moderate continuous training in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(16):1733-1743.
- [34] Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, et al. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(10):1466-1469.
- [35] Freyssin C, Verkindt C, Prieur F, et al. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of an 8-week, high-intensity interval training versus continuous training[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2012, 93(8):1359-1364.
- [36] Gomes NM, Durães AR, Conceição LSR, et al. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261:134-141.
- [37] Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(1):17-96.
- [38] Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, et al. Effect of high-intensity interval training, moderate continuous training, or guideline-based physical activity advice on peak oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(6):542-551.
- [39] Guiraud T, Labrunée M, Gaucher-Cazalis K, et al. High-intensity interval exercise improves vagal tone and decreases arrhythmias in chronic heart failure[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2013, 45(10):1861-1867.
- [40] Fu TC, Wang CH, Lin PS, et al. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(1):41-50.
- [41] Safiyari-Hafizi H, Taunton J, Ignaszewski A, et al. The health benefits of a 12-week home-based interval training cardiac rehabilitation program in patients with heart failure[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(4):561-567.
- [42] Taya M, Amiya E, Hatano M, et al. High-intensity aerobic interval training can lead to improvement in skeletal muscle power among in-hospital patients with advanced heart failure[J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(7):752-759.
- [43] Normandin E, Nigam A, Meyer P, et al. Acute responses to intermittent and continuous exercise in heart failure patients[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(4):466-471.
- [44] 茅溢恒, 苏敏, 袁鹏. 不同强度的运动康复训练对慢性心力衰竭患者疗效及安全性比较[J]. *中国康复*, 2020, 35(1):7-11.
- [45] Levinger I, Shaw CS, Stepto NK, et al. What doesn't kill you makes you fitter: a systematic review of high-intensity interval exercise for patients with cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2015, 9:53-63.
- [46] Koufaki P, Mercer TH, George KP, et al. Low-volume high-intensity interval training vs continuous aerobic cycling in patients with chronic heart failure: a pragmatic randomised clinical trial of feasibility and effectiveness[J]. *J Rehabil Med*, 2014, 46(4):348-356.
- [47] Wehmeier UF, Schweitzer A, Jansen A, et al. Effects of high-intensity interval training in a three-week cardiovascular rehabilitation: a randomized controlled trial[J]. *Clin Rehabil*, 2020, 34(5):646-655.
- [48] 李哈, 冯茹, 陈红琢. 运动训练在心力衰竭患者心脏康复中的研究进展[J]. *中国康复*, 2020, 35(4):208-211.
- [49] Guiraud T, Nigam A, Juneau M, et al. Acute responses to high-intensity intermittent exercise in CHD patients[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43(2):211-217.