

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.17.003
文章编号: 1005-8982 (2023) 17-0012-05

慢性阻塞性肺疾病专题·论著

长期吸入糖皮质激素联合最大负荷吸气肌训练 对稳定期慢性阻塞性肺疾病症状缓解 及运动耐力的影响*

高小伟¹, 吴孛孛²

(1. 江南大学附属医院 呼吸科, 江苏 无锡 214122; 2. 无锡市第五人民医院 院感科,
江苏 无锡 214011)

摘要: 目的 探讨长期吸入糖皮质激素联合最大负荷吸气肌训练对稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)症状缓解及运动耐力的影响。**方法** 选取2019年7月—2022年2月江南大学附属医院收治的124例稳定期COPD患者, 按随机数字表法将其分为研究组与对照组, 每组62例。对照组接受长期吸入糖皮质激素治疗, 研究组在对照组基础上另给予最大负荷吸气肌训练。两组均治疗6个月。比较两组肺功能、呼吸困难程度、免疫功能、运动耐力及生活质量。**结果** 研究组治疗前后第1秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC的差值高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后MRC呼吸困难量表评分的差值高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的差值高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后6 min步行距离的差值高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后COPD自我评估测试问卷评分的差值高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 长期吸入糖皮质激素联合最大负荷吸气肌训练可促进稳定期COPD患者症状缓解, 改善肺功能、免疫功能, 提高生活质量与运动耐力。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 糖皮质激素; 最大负荷吸气肌训练; 症状缓解; 运动耐力

中图分类号: R562.21

文献标识码: A

Influence of long-term inhaled corticosteroids combined with maximum load inspiratory muscle training on symptom relief and exercise endurance in stable COPD*

Gao Xiao-wei¹, Wu Luan-luan²

(1. Department of Respiratory, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214122, China;
2. Department of Hospital Sensory, Wuxi No.5 People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214011, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of long-term inhaled glucocorticoid combined with maximum load inspiratory muscle training on symptom relief and exercise endurance of stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** From July 2019 to February 2022, 124 patients with stable COPD were selected, and they were divided into a study group (62 cases) and a control group (62 cases) by random number table method. The control group received long-term inhaled glucocorticoid therapy, and the study group was additionally given inspiratory muscle training with maximum load. Both two groups were treated for 6 months. Lung function, dyspnea, immune function, exercise endurance and quality of life were compared between the two groups. **Results** The differences of forced expiratory volume (FEV₁), forced vital capacity (FVC) and FEV₁/FVC in the first second

收稿日期: 2023-03-05

* 基金项目: 江苏省社会发展面上项目(No: BE2020634)

[通信作者] 吴孛孛, E-mail: wuluanluan2@163.com; Tel: 18014788385

before and after treatment in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The difference of MRC dyspnea scale before and after treatment in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The difference values of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in the study group before and after treatment were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The difference of 6-minute walking distance (6MWD) before and after treatment in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The difference of COPD self-assessment test questionnaire (CAT) scores before and after treatment was higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Long-term inhaled corticosteroids combined with maximum load inspiratory muscle training can promote symptom relief, improve lung function, immune function, quality of life and exercise endurance in stable COPD patients.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive; adrenal cortex hormones; maximum load inspiratory muscle training; stable remission of symptoms; athletic endurance

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 为一种临床十分常见的慢性呼吸系统疾病, 其发病率、病死率均较高, 威胁患者的生命安全^[1]。COPD 多发于中老年人群, 临床症状主要表现为呼吸肌肌力下降、呼吸困难等, 呼吸肌肌力降低会进一步加重患者呼吸困难, 引发低氧血症和高碳酸血症, 甚至出现呼吸衰竭致死^[2]。针对稳定期 COPD 患者需重视症状缓解、提高生活质量、改善呼吸肌功能、增强运动耐力。目前, 药物治疗仍然是稳定期 COPD 患者的首选治疗方案, 抗生素可通过直接或间接作用于肺部及其他呼吸道感染部位发挥作用。然而长期抗生素治疗容易产生细菌耐药等不良反应, 且有可能打破口鼻菌群平衡, 增加呼吸道继发感染率, 不利于稳定期 COPD 患者病情的长期控制^[3-4]。COPD 主要特征为气道慢性炎症, 近年来治疗 COPD 的药物应用进展以糖皮质激素最为突出, 国内外有关急性加重期 COPD 静脉或口服应用糖皮质激素治疗已达共识^[5-6]。国外研究证实, 长期吸入糖皮质激素可缓解稳定期 COPD 患者呼吸困难等症状, 但停药后急性发作明显增多, 可能出现糖皮质激素抵抗现象, 难以达到理想的肺功能改善效果, 需辅助肺功能康复训练^[7]。临床研究指出, 最大负荷吸气肌训练能够使进入肺的气体最大化, 增加肺泡通气量和潮气量, 在增加肺泡通气量的同时减少无效腔, 确保气体分布最大化, 且可改善 COPD 患者疲乏、呼吸困难等症状^[8]。然而, 目前国内尚缺乏长期吸入糖皮质激素联合最大负荷吸气肌训练应用于稳定期 COPD 患者的研究报道, 且两者联合对患者症状缓解及运动耐力的影响尚不清楚。鉴于此, 本研究选取 124 例稳定期 COPD 患者作为研究对象, 对其进行长期吸入糖皮

质激素联合最大负荷吸气肌训练, 期望为促进症状缓解, 提高患者运动耐力提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月—2022 年 2 月江南大学附属医院收治的 124 例稳定期 COPD 患者。按随机数字表法将患者分为对照组与研究组, 每组 62 例。纳入标准: ①符合稳定期 COPD 的诊断标准^[9]; ②近 1 个月内未使用免疫抑制剂或免疫增强剂; ③年龄 ≥ 18 岁。排除标准: ①哺乳期或妊娠期女性; ②COPD 急性加重期、支气管哮喘、肺结核; ③肝肾功能严重障碍者; ④伴有外周血管、下肢关节、神经肌肉等疾病; ⑤合并恶性肿瘤者; ⑥合并心力衰竭、呼吸衰竭、肺部感染、肺源性心脏病等疾病; ⑦对本研究治疗药物过敏者; ⑧失访、依从性较差、中途退出研究者。两组性别构成、年龄、COPD 病程、合并基础疾病、病情严重程度、饮酒史、吸烟史比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。见表 1。

1.2 研究方法

对照组接受长期吸入糖皮质激素治疗。鼻腔喷入丙酸倍氯米松 (国药准字 H20113273, 山东京卫制药有限公司, 规格: $50 \mu\text{g} \times 200$ 揆), 每次 $50 \mu\text{g}$, 每天 3~4 次, 左手喷右侧鼻孔, 右手喷左侧鼻孔。持续治疗 6 个月。研究组在对照组基础上另给予最大负荷吸气肌训练。采用 HXQ-I 型深呼吸训练器 (河北晓示医疗器械有限公司) 进行最大负荷吸气肌训练, 开始压力为 15% 最大吸气压力 (maximum inspiratory pressure, MIP), 持续训练 1 周, 接着每天递增 5%~10% MIP, 第 1 个月结束增加到 60% MPI, 接

表1 两组一般资料比较 (n=62)

| 组别 | 男/女/ 例 | 年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$) | COPD病程/(年, $\bar{x} \pm s$) | 合并基础疾病/例 | | 病情严重程度/例 | | | 饮酒史/ 例 | 吸烟史/ 例 |
|--------------|-----------|------------------------------|---------------------------------|----------|-------|----------|-------|----|-----------|-----------|
| | | | | 高血压 | 糖尿病 | 轻度 | 中度 | 重度 | | |
| 对照组 | 39/23 | 57.39 ± 12.72 | 7.65 ± 2.81 | 18 | 16 | 22 | 28 | 12 | 10 | 20 |
| 研究组 | 37/25 | 56.21 ± 12.34 | 7.44 ± 2.86 | 20 | 19 | 18 | 30 | 14 | 8 | 22 |
| χ^2/t 值 | 0.136 | 0.524 | 0.412 | 0.152 | 0.358 | | 0.623 | | 0.260 | 0.144 |
| P值 | 0.712 | 0.601 | 0.681 | 0.697 | 0.549 | | 0.732 | | 0.610 | 0.704 |

着一直采用60% MIP进行吸氧肌训练。训练期间根据患者恢复情况调整最佳阻力,每天实施腹式呼吸和缩唇呼吸各60 min。腹式呼吸:放松腹部,闭嘴用鼻吸气,训练期间需要用手稍用力按压腹部配合呼吸;缩唇呼吸:将颈部肌肉放松,嘴呼鼻吸尽可能减少呼吸流量延缓呼气时间。每天训练2次,每次15 min,每周训练6 d,持续训练6个月。

1.3 观察指标

①肺功能检测:于治疗前2 h及治疗后2 h采用MSA99型肺功能仪(上海聚慕医疗器械有限公司)检测第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC),并计算FEV₁/FVC。②呼吸困难程度比较:呼吸困难程度通过改良医学英国研究委员会(Modified Medical British Research Council, MRC)呼吸困难量表评分^[9]进行评估。在脱衣服、穿衣服时出现呼吸困难或由于严重呼吸困难而无法离开者计4分;平地行走数分钟后或平地行走100 m左右需停下来喘气者计3分;相比于同龄人,因气短平地行走时慢或需要停下来休息者计2分;步行爬小坡或平地快走时出现呼吸困难者计1分;费力运动时出现呼吸困难者计0分。分值越高表示呼吸困难越严重。③免疫功能比较:于治疗前2 h及治疗后2 h分别抽取患者静脉血4~5 mL,采用XF1600型流式细胞仪(希森美康医用电子有限公司)测定细胞CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺。④运动耐力比较:治疗前后分别测定患者6 min步行距离(6 minute walk distance, 6MWD),让患者在标好距离的30 m走廊内以最大速度和能力往返行走6 min,测量6MWD。⑤生活质量比较:治疗前后分别通过COPD自我评估测试问卷(COPD self-assessment test questionnaire, CAT)^[10],包括心理、睡眠等8个维度,每个维度分值0~5分,总分0~40分,分值越高表示患者生活质量越不好。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 25.0统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以例表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肺功能比较

两组治疗前后FEV₁、FVC、FEV₁/FVC的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组治疗前后FEV₁、FVC、FEV₁/FVC的差值高于对照组。见表2。

表2 两组治疗前后肺功能的差值比较 (n=62, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | FEV ₁ 差值/L | FVC差值/L | FEV ₁ /FVC差值/% |
|-------|-----------------------|-------------|---------------------------|
| 对照组 | 0.24 ± 0.05 | 0.75 ± 0.16 | 5.02 ± 1.09 |
| 研究组 | 0.52 ± 0.14 | 1.14 ± 0.29 | 8.43 ± 1.96 |
| t 值 | 14.831 | 9.272 | 11.972 |
| P值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.2 两组治疗前后呼吸困难程度比较

两组治疗前后MRC呼吸困难量表评分的差值分别为(0.74 ± 0.17)和(1.26 ± 0.23),两组比较,经 t 检验,差异有统计学意义($t = 14.316, P = 0.000$);研究组治疗前后MRC呼吸困难量表评分的差值高于对照组。

2.3 两组治疗前后免疫功能比较

两组治疗前后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组治疗前后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的差值高于对照组。见表3。

2.4 两组治疗前后运动耐力比较

对照组和研究组治疗前后6MWD的差值分别

表 3 两组治疗前后免疫功能的差值比较 ($n=62, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | CD3 ⁺ 差值/% | CD4 ⁺ 差值/% | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 差值 |
|------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 对照组 | 7.15 ± 1.92 | 5.45 ± 1.26 | 0.26 ± 0.05 |
| 研究组 | 14.08 ± 3.21 | 9.83 ± 2.14 | 0.43 ± 0.09 |
| <i>t</i> 值 | 14.589 | 13.888 | 13.001 |
| <i>P</i> 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

为(49.17 ± 10.06)和(72.35 ± 15.28), 两组比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义($t=9.977, P=0.000$); 研究组治疗前后 6MWD 的差值高于对照组。

2.5 两组治疗前后生活质量比较

对照组和研究组治疗前后 CAT 评分的差值分别为(3.29 ± 0.85)和(5.06 ± 1.37), 两组比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义($t=8.644, P=0.000$); 研究组治疗前后 CAT 评分的差值高于对照组。

3 讨论

COPD 患者因长时间处于低氧血症状态, 患者膈肌 II 型、I 型纤维占比发生改变, 呼吸肌肌力下降, 造成通气功能降低, 从而引起患者运动耐力下降。相关研究表明, 当机体代偿呼吸肌肌力降低时, 康复训练可以帮助增强呼吸肌运动神经的刺激, 促进呼吸肌肌力的恢复^[11]。然而, 如果训练不当或过度, 也可能对膈肌、胸腔结构造成影响, 引起一系列改变, 并加重呼吸肌功能障碍。临床研究表明, 呼吸肌功能障碍是 COPD 患者致残、运动耐力降低的重要因素, 通过长期吸入糖皮质激素来改善这一状况并不能达到理想的效果^[12]。因此, 寻求一种有效的方式用于辅助长期吸入糖皮质激素治疗稳定期 COPD 患者具有重要的临床意义。

有研究指出, COPD 患者呼吸肌疲劳会降低肺功能, 合理的肺康复治疗能够提高呼吸肌张力^[13]。相关指南^[14]推荐, 呼吸功能训练等康复训练是稳定期 COPD 患者有效的非药物干预手段, 能够提高肋间外肌 II 型、I 型纤维比例, 缩短肌节长度, 诱导相关训练肌重塑, 从而提高患者运动耐力与吸气肌肌力。另有研究指出, COPD 稳定期患者多为中老年人, 肋骨已存在不同程度的钙化, 加上少数患者合并心功能降低、营养不良, 通常难以耐受高强度的呼吸训练, 治疗依从性明显降低^[15]。研究发现, 深呼吸训练器利用阻抗原理, 通过抵抗训练器的阻抗,

增强患者耐受力与呼吸肌强度, 并可提高吸气肌力^[16]。葛晓燕等^[17]指出, 因稳定期 COPD 患者肺功能较差, 呼吸训练期间一般把深呼吸训练器负荷吸气肌训练的负荷控制在 8 ~ 9 mmH₂O。本研究中, 研究组治疗前后 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 的差值高于对照组, 提示长期吸入糖皮质激素联合最大负荷吸气肌训练可改善稳定期 COPD 患者肺功能, 这与既往研究^[18]报道类似, 可能原因为最大负荷吸气肌训练可逐步提高阻抗, 通过抵抗训练器的阻抗作用来提高患者呼气肌力。本研究结果显示, 研究组治疗前后 MRC 呼吸困难量表评分的差值高于对照组, 提示长期吸入糖皮质激素联合最大负荷吸气肌训练可改善稳定期 COPD 患者呼吸困难程度, 可能原因为 COPD 患者肺功能与呼吸情况的康复具有相互促进的作用, 通过最大负荷吸气肌训练可改善患者肺功能, 而肺功能的改善可降低患者无效呼吸的风险, 进而缓解患者呼吸困难症状。相关研究指出, COPD 患者长时间处于缺氧状态, 刺激机体出现氧化应激反应, 引发免疫系统紊乱^[19]。有研究指出, CD8⁺、CD4⁺T 淋巴细胞亚群相互制约、相互诱导, 共同维持机体细胞免疫功能, 当 CD8⁺升高、CD4⁺降低时, 即 CD4⁺/CD8⁺降低时, 免疫系统出现紊乱^[20]。本研究中, 研究组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的差值高于对照组, 提示长期吸入糖皮质激素联合最大负荷吸气肌训练可改善稳定期 COPD 患者的免疫功能。国外已有研究证实, 最大负荷吸气肌训练可改善 COPD 患者免疫功能^[21], 与本研究报告相符。本结果显示, 研究组治疗前后 6MWD、CAT 评分的差值高于对照组, 提示长期吸入糖皮质激素联合最大负荷吸气肌训练可提高患者运动耐力与生活质量, 这可能与最大负荷吸气肌训练能降低 COPD 急性发作、改善肺功能有关。

综上所述, 长期吸入糖皮质激素联合最大负荷吸气肌训练可促进稳定期 COPD 患者症状缓解, 改善肺功能、免疫功能, 提高生活质量与运动耐力。但本研究仍存在一定的局限性, 如样本量有限、单中心研究等, 研究结果可能存在一定的偏倚, 后续可扩大样本量进行多中心研究, 深入分析长期吸入糖皮质激素联合最大负荷吸气肌训练对稳定期 COPD 症状的缓解及运动耐力的影响。

参 考 文 献 :

- [1] 叶璐, 沈旦, 张征宇, 等. CT定量联合肺功能鉴别肺气肿型和支气管炎慢性阻塞性肺疾病的价值研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(17): 73-80.
- [2] HORODINSCHI R N, BRATU O G, DEDIU G N, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a review[J]. *Acta Cardiol*, 2020, 75(2): 97-104.
- [3] HUO X X, JIN S H, WANG Y G, et al. DNA methylation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Epigenomics*, 2021, 13(14): 1145-1155.
- [4] MKOROMBINDO T, DRANSFIELD M T. Pre-chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic process or an opinion term?[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2022, 28(2): 109-114.
- [5] JENKINS C. Differences between men and women with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Chest Med*, 2021, 42(3): 443-456.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 856-870.
- [7] ARNOLD M J, BUELT A. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease: guidelines from the VA/DoD[J]. *Am Fam Physician*, 2021, 104(1): 98-99.
- [8] 李洁, 刘蕊, 陈葆青. 深呼吸训练器大负荷吸气肌训练对稳定期COPD患者肺功能和运动耐力的影响[J]. 中国医学装备, 2019, 16(4): 95-98.
- [9] 樊聪慧, 赵庆忠, 张黔, 等. N-乙酰半胱氨酸联合维生素E对COPD急性加重期患者炎症指标、血气水平及呼吸困难量表评分的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(24): 2630-2633.
- [10] ÖZTÜRK B Ö, ALPAYDIN A Ö, ÖZALEVLI S, et al. Self-management training in chronic obstructive lung disease improves the quality of life[J]. *Turk Thorac J*, 2020, 21(4): 266-273.
- [11] 廖春燕, 徐丹, 王娜娜. Th17/Treg细胞比例、诱导型一氧化氮合酶基因多态性与慢性阻塞性肺疾病患者脏腑虚损的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(7): 65-70.
- [12] YANG I A, JENKINS C R, SALVI S S. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(5): 497-511.
- [13] WANG Z, LOCANTORE N, HALDAR K, et al. Inflammatory endotype-associated airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease clinical stability and exacerbations: a multicohort longitudinal analysis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(12): 1488-1502.
- [14] 李晓晨, 刘先胜. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议2018更新与临床实践[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(11): 729-732.
- [15] BRASSINGTON K, SELEMIDIS S, BOZINOVSKI S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(6): 405-423.
- [16] 文戈戈, 董芬, 杨汀, 等. 深呼吸训练器临床效果及安全性初步研究[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(8): 851-857.
- [17] 葛晓燕, 夏超, 瞿佳雯. 自制深呼吸训练器联合持续低流量吸氧对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2021, 27(21): 155-157.
- [18] 郑江南, 肖颖, 邹兆华, 等. 吸气肌训练在慢性阻塞性肺疾病中的康复效果评价[J]. 天津医药, 2019, 47(7): 735-738.
- [19] SHAO K M, BERNSTEIN J A. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap: the role for allergy[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2022, 42(3): 591-600.
- [20] QIN K R, XU B X, PANG M, et al. The functions of CD4 T-helper lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(2): 173-178.
- [21] VÁZQUEZ-GANDULLO E, HIDALGO-MOLINA A, MONTORO-BALLESTEROS F, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as part of a respiratory rehabilitation program implementation of mechanical devices: a systematic review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(9): 5564.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 高小伟, 吴李李. 长期吸入糖皮质激素联合最大负荷吸气肌训练对稳定期慢性阻塞性肺疾病症状缓解及运动耐力的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(17): 12-16.

Cite this article as: GAO X W, WU L L. Influence of long-term inhaled corticosteroids combined with maximum load inspiratory muscle training on symptom relief and exercise endurance in stable COPD[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(17): 12-16.