

·论 著·

心肺运动训练对心房颤动伴糖尿病患者纤维蛋白溶解系统和内皮功能调节的影响

孙燕 钱承嗣

[摘要] 目的 探讨心肺运动训练对心房颤动伴糖尿病患者纤维蛋白溶解系统和内皮功能调节的影响。方法 将心房颤动伴糖尿病患者分成两组:药物治疗+运动训练组(运动训练组)及单纯药物治疗组(对照组)。治疗开始前1天,开始治疗后1、3、6个月第1天检测患者血清中D-二聚体、组织纤溶酶原激活物抑制物(PAI)、内皮素-1(ET-1)、血清血管内皮生长因子(VEGF),并采用心肺运动试验评估两组峰值摄氧量(VO_2 peak)、峰值能量代谢当量(MET peak)及最大功率相关指标。结果 治疗后第1、3、6个月,运动训练组较对照组D-二聚体、PAI、ET-1明显下降,VEGF明显升高(t 分别=3.37、15.55、17.68;2.63、8.15、12.70;20.37、41.34、68.18;-5.70、-12.37、-17.86, P 均<0.05); VO_2 peak、MET peak及最大功率、最快心率均升高,基础心率明显降低,差异有统计学意义(t 分别=19.42、31.08、43.89;5.03、15.41、13.61;3.06、14.01、18.88;8.38、12.73、15.76;-5.29、-9.69、-18.00, P 均<0.05)。结论 心肺运动训练在心房颤动伴糖尿病患者中可显著改善纤维蛋白溶解系统及内皮功能,改善患者的运动耐力,对于预防心房颤动伴糖尿病患者复发及改善预后有一定的作用。

[关键词] 心房颤动; 糖尿病; 心肺运动训练; 血管内皮功能

Effect of cardiopulmonary exercise training on regulation of fibrinolysis system and endothelial function in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus SUN Yan, QIAN Chengsi. Department of Cardiology, Zhejiang Rongjun Hospital, Jiaxing 314001, China.

[Abstract] **Objective** To explore the effect of cardiopulmonary exercise training on the regulation of fibrinolytic system and endothelial function in patients with atrial fibrillation (AF) with diabetes mellitus. **Methods** Patients with AF with diabetes mellitus were divided into the experimental group and control group. The experimental group received drug therapy and exercise training, and the control group received drug therapy only. The D-dimer, PAI, ET-1, and VEGF were detected, and the peak oxygen intake (VO_2 peak), metabolic equivalent peak (MET peak) and maximum power were evaluated at 1 day before treatment and 1, 3 and 6 months after treatment. **Results** At 1, 3 and 6 months after treatment, the D-dimer, PAI and ET-1 of the experimental group were significantly decreased when compared with the control group, while the VEGF was significantly increased ($t=3.37, 15.55, 17.68, 2.63, 8.15, 12.70, 20.37, 41.34, 68.18, -5.70, -12.37, -17.86, P<0.05$). The VO_2 peak, MET peak, maximum power, and maximum heart rate were significantly increased when compared with the control group, while the basic heart rate was significantly decreased ($t=19.42, 31.08, 43.89, 5.03, 15.41, 13.61, 3.06, 14.01, 18.88, 8.38, 12.73, 15.76, -5.29, -9.69, -18.00, P<0.05$). **Conclusion** Cardiopulmonary exercise training can significantly improve fibrinolysis and endothelial function and exercise tolerance in patients with AF and diabetes mellitus. It has a certain effect on preventing the recurrence of atrial fibrillation and improving the prognosis of patients with diabetes mellitus.

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.004.003

基金项目:浙江省嘉兴市科技计划项目[嘉科综(2019)59号](2020AD30011)

作者单位:314001 浙江嘉兴,浙江省荣军医院心血管内科

通讯作者:钱承嗣, Email: qcs3780309@126.com

[Key words] atrial fibrillation; diabetes mellitus; cardiopulmonary exercise training; endothelial function

心房颤动合并糖尿病在老年人中发病率高,与

血液动力学不稳定、血栓栓塞、脑卒中等密切相关^[1]。心房颤动合并糖尿病对日常生活影响很大,由于症状或恐惧心房颤动发作,导致患者倾向于更久坐的生活方式^[2]。久坐的生活方式进一步增加心血管疾病、血糖控制不良和肥胖的风险^[3]。这些都是心房颤动的危险因素,可能会加重心房颤动^[4-6]。因此,适当的运动对于心房颤动伴糖尿病的患者至关重要。本研究对心房颤动伴糖尿病患者在规范药物治疗的前提下给予心肺运动训练干预,通过对心房颤动伴糖尿病患者的凝血生物学标记及纤维蛋白溶解活性的变化,来观察运动训练对心房颤动伴糖尿病患者的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年7月至2021年12月浙江省荣军医院内科病房及门诊收治的心房颤动伴糖尿病患者101例为研究对象,纳入标准为:①心电图记录的阵发性或持续性心房颤动;②空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,和/或目前正在接受降糖治疗(使用口服降糖药或胰岛素);③知情同意。排除标准为:①永久性心房颤动;②实质性语言障碍;③严重健康状况致无法体育锻炼;④预期生存时间短于1年;⑤基线测试期间有心脏病迹象。本次研究经本院医学伦理委员会审批。根据随机数字表法分成两组,其中运动训练组55例、对照组46例。两组患者基线资料见表1,两组比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表1 运动训练组与对照组基线资料比较

基线资料	运动训练组($n=55$)	对照组($n=46$)
年龄/岁	65.79 $\pm$ 9.81	66.87 $\pm$ 7.62
性别(男/女)	36/19	30/16
体重指数/kg/m ²	25.11 $\pm$ 3.82	24.83 $\pm$ 2.92
血糖/mmol/L	7.88 $\pm$ 4.65	8.10 $\pm$ 3.52
低密度脂蛋白胆固醇/mmol/L	4.62 $\pm$ 1.33	4.59 $\pm$ 1.54

1.2 方法 对照组予胺碘酮药物复律(第一周:200 mg 口服,一天三次;第二周:200 mg 口服,一天两次;第三周:200 mg 口服,一天一次,维持治疗)或者美托洛尔缓释片47.5 mg 口服,每日一次,控制心室率,并予以利伐沙班片15 mg 口服,每日一次。运动训练组在对照组的基础上行心肺运动训练治疗。心肺运动训练采用科迈功率车(由意大利Cosmed生产),选用负荷递增的方法,同时根据 Borg 量表(感知功耗等级 1~20)评估用力及疲劳程度,调节运

动强度。运动方法:以 Borg 量表 11~14 的强度先热身 5 min(左右小跳、开合跳、站姿后踢腿),功率车运动 30 min,再放松 5 min(双侧髂腰肌拉伸、站姿髋内收肌拉伸),每周锻炼强度增加,直到达到预定的强度(Borg15)。运动频率:每周 3~5 次。如果患者健康状况好,体力适应佳,可采用每周运动 5 次,每次持续运动 30~45 min 的训练方式。而体力衰弱和高龄的患者可采用短时间,一日多次,累积运动时间的方式。对于体能下降比较严重的患者,起始的运动强度降低(目标量的 50%,逐渐递增),进展速度放缓,低强度运动 5~10 min,每周 2 次,如果患者耐受良好,先增加每次训练的时间,然后增加每天训练的次数,最终达到每周 3~5 天,每天 20~60 min 的 Borg 量表 11~12 强度的运动。

1.3 疗效指标观察

1.3.1 纤维蛋白溶解系统及内皮功能相关因子:治疗开始前 1 天,治疗后 1、3、6 个月第 1 天采集患者静脉血,采用酶联免疫法检测血清中的纤维蛋白溶解系统和内皮功能相关因子,包括 D-二聚体、组织纤溶酶原激活物抑制物(plasminogen activator inhibitor, PAI)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。

1.3.2 心肺运动试验指标:在治疗开始前 1 天,治疗后 1、3、6 个月采用运动心肺功能评估测试系统(由意大利 Cosmed 生产)进行患者心肺运动功能的评估,记录峰值摄氧量(oxygen intake peak, VO_2 peak)、峰值能量代谢当量(metabolic equivalent peak, MET peak)、基础心率、最快心率及最大功率情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组纤维蛋白溶解系统和内皮功能相关因子比较见表 2

由表 2 可见,两组治疗前 1 天的 ET-1、PAI、VEGF、D-二聚体水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.13、0.22、0.32、0.75, P 均 >0.05),运动训练组治疗后 1、3、6 个月的 ET-1、PAI、D-二聚体水平低于对照组,VEGF 水平高于对照组(t 分别=3.37、15.55、17.68; 2.63、8.15、12.70; 20.37、41.34、68.18; -5.70、-12.37、-17.86, P 均 <0.05)。

2.2 两组心肺运动试验各项指标比较见表 3

表2 运动训练组与对照组纤维蛋白溶解系统和内皮功能相关因子比较

组别		ET-1/pg/mL	PAI/ng/mL	VEGF/pg/mL	D-二聚体/ng/mL
运动训练组	治疗前1天	141.25±12.23	18.25±5.62	165.11±14.62	763.42±13.22
	治疗后1个月	131.35±11.16*	14.06±6.24*	180.66±13.22*	703.91±14.17*
	治疗后3个月	105.22± 7.12*	12.53±2.27*	201.33±15.43*	660.13±12.11*
	治疗后6个月	98.19±12.33*	9.90±1.84*	218.99±16.78*	570.20±11.23*
对照组	治疗前1天	140.92±13.22	17.98±6.52	166.02±12.98	765.34±12.39
	治疗后1个月	139.91±14.37	17.11±5.25	165.67±13.12	759.79±13.19
	治疗后3个月	138.62±13.91	18.01±4.31	166.21±12.59	763.28±12.93
	治疗后6个月	139.10±10.62	17.02±3.64	167.15±11.25	750.65±15.32

注:*,与对照组同时间比较, $P<0.05$ 。

表3 两组心肺运动试验各项指标的比较

组别		VO ₂ peak /ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	MET peak	最大功率 /W	基础心率 /次/分	最快心率 /次/分
运动训练组	治疗前1天	701.41±43.82	3.61±0.52	39.22±6.23	83.41±5.72	94.22±4.75
	治疗后1个月	963.72±76.81*	4.80±0.21*	43.23±6.70*	76.13±6.93*	103.30±5.16*
	治疗后3个月	1099.64±69.12*	5.62±0.71*	56.12±6.32*	68.34±7.13*	110.82±4.31*
	治疗后6个月	1203.45±59.34*	5.82±0.92*	59.33±5.90*	62.92±6.43*	120.73±7.92*
对照组	治疗前1天	704.53±39.75	3.71±0.13	38.71±7.32	83.91±4.52	95.22±4.52
	治疗后1个月	711.32±47.23	3.82±0.24	39.21±6.69	82.12±5.13	96.13±5.44
	治疗后3个月	713.71±52.63	3.73±0.51	39.91±5.13	80.32±4.90	96.90±6.63
	治疗后6个月	719.50±49.83	3.91±0.31	40.21±3.92	81.93±3.54	97.23±6.92

注:*,与对照组同时间比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,两组治疗前1天的VO₂ peak、MET peak、最大功率、基础心率、最快心率指标比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.37、1.33、0.37、0.48、1.09, P 均 >0.05),运动训练组治疗后1、3、6个月VO₂ peak、MET peak、最大功率、最快心率均高于对照组,基础心率低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=19.42、31.08、43.89; 5.03、15.41、13.61; 3.06、14.01、18.88; 8.38、12.73、15.76; - 5.29、- 9.69、-18.00, P 均 <0.05)。

3 讨论

内皮功能障碍在心房颤动的发病中具有重要作用,既往研究表明内皮功能异常可导致心房组织纤维化,这是阵发性心房颤动转变为持续性心房颤动的主要影响因素^[7]。近年来提出的导致心房颤动发生率增加的机制是凝血和血栓前状态^[8-10]。而促凝血和血栓前状态可能更多地表达在慢性心房颤动患者中。因此对于心房颤动伴糖尿病患者,凝血生物标志物可以更好地评估患者的病理变化以及预后转归。

D-二聚体是高凝状态的标志物之一,是Virchow三联体的一个组成部分,是纤维蛋白变性的副产物,反映凝血酶和纤维蛋白转换。纤维蛋白溶解活性也是心房颤动患者预后的主要指标,而PAI是纤溶酶原激活系统的直接抑制剂,而其与黏附性糖蛋白的相互作用在组织重塑中起作用^[11]。近年来研究表明PAI水平升高与心房颤动发病存在着明显的关联,心房颤动患者PAI水平明显升高。ET-1是由内皮细胞合成和分泌的蛋白质,是内皮功能障碍的特异性和敏感性标志物^[12]。它促进血管收缩,激活血小板,影响心肌纤维化;而内皮功能与血清TM水平严格相关,血清水平在内皮细胞损伤期间升高^[13]。平衡内皮功能障碍的促凝活性VEGF在血管生成中起着重要作用,具有显著的抗凝血功能,内皮细胞增殖和内皮细胞一氧化氮合成、VEGF血清水平降低是内皮功能异常的标志物^[14]。同时,在关于所有类型心房颤动伴糖尿病患者运动健康益处的最新荟萃分析中发现,运动可使心率得到控制改善,消融后心房颤动复发风险的降低,生活质量显著提高^[15]。

本研究发现心房颤动伴糖尿病患者进行运动训练可有效改善血清中的纤维蛋白溶解系统和内皮功能相关因子(D-二聚体、PAI、ET-1、VEGF)水平,对心肺运动试验各项指标(VO_2 peak、MET max、最大功率、最大心率及基础心率)也起到了重要的改善作用,也证实了适当的运动能改善血管内皮功能、降低心房纤维化、减少心房颤动的发作、降低阵发性心房颤动转变为持续性心房颤动,提高患者的生活质量。

综上所述,心肺运动训练有利于改善心房颤动伴糖尿病患者纤维溶解系统和内皮功能指标。然而因样本量及随访时间等因素的制约,本研究存在一定的局限性,并未对阵发性心房颤动、持续性心房颤动等疾病亚型进行更进一步的分析,故日后需扩大样本量,延长随访时间,更深入地分析心肺运动训练的应用价值,更有利于指导临床。

参考文献

- 1 Macle L, Cairns J, Leblanc K, et al. 2016 focused update of the canadian cardiovascular society guidelines for the management of atrial fibrillation[J]. Can J Cardiol, 2016, 32(10):1170-1185.
- 2 Joensen AM, Dinesen PT, Svendsen LT, et al. Effect of patient education and physical training on quality of life and physical exercise capacity in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation: A randomized study[J]. J Rehabil Med, 2019, 51(6):442-450.
- 3 Maes I, Ketels M, Van Dyck D, et al. The occupational sitting and physical activity questionnaire (OSPAQ): A validation study with accelerometer-assessed measures[J]. BMC Public Health, 2020, 20(1):1072.
- 4 Lowres N, Neubeck L, Freedman SB, et al. Lifestyle risk reduction interventions in atrial fibrillation: A systematic review[J]. Eur J Prev Cardiol, 2012, 19(5):1091-1100.
- 5 Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation[J]. JAMA, 2004, 292(20):2471-2477.
- 6 Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: A randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 310(19):2050-2060.
- 7 Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology: Implications for management[J]. Circulation, 2011, 124(20):2264-2274.
- 8 Jeske WP, Walenga JM, Menapace B, et al. Blood cell microparticles as biomarkers of hemostatic abnormalities in patients with implanted cardiac assist devices[J]. Biomark Med, 2016, 10(10):1095-1104.
- 9 Tan C, OuYang M, Kong D, et al. Association between the left atrial and left atrial appendages systole strain rate in patients with atrial fibrillation[J]. Med Sci Monit, 2016, 22:4974-4977.
- 10 Hu X, Jiang J, Ma Y, et al. Novel P wave indices to predict atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. Med Sci Monit, 2016, 22:2616-2623.
- 11 Púramo JA. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(3):278-279.
- 12 Houde M, Desbiens L, D'Orléans-Juste P. Endothelin-1: Biosynthesis, signaling and vasoreactivity[J]. Adv Pharmacol, 2016, 77:143-175.
- 13 Dharmasaroja P, Dharmasaroja PA, Sobhon P. Increased plasma soluble thrombomodulin levels in cardioembolic stroke[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2012, 18(3):289-293.
- 14 Ito T, Kakiyama Y, Maruyama I. Thrombomodulin as an intravascular safeguard against inflammatory and thrombotic diseases[J]. Expert Opin Ther Targets, 2016, 20:151-158.
- 15 Giacomantonio NB, Bredin SSD, Foulds HJA, et al. A Systematic review of the health benefits of exercise rehabilitation in persons living with atrial fibrillation[J]. Can J Cardiol, 2013, 29(4):483-491.

(收稿日期 2023-12-05)

(本文编辑 葛芳君)