

## 运动训练在射血分数保留性心力衰竭的应用进展

时利英 蒋晖

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031)

**【摘要】**射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)发病率呈上升趋势,预计在未来二十年内患者量将增加一倍,社区中有接近一半的心力衰竭患者为 HFpEF。尽管 HFpEF 的患病率很高,但目前尚无美国食品药品监督管理局批准的针对性疗法,这使其成为心血管疾病中最大的未满足治疗需求的疾病之一。学者们对 HFpEF 的疗法及机制开展了大量临床研究,其机制可能与少肌症、炎症信号与代谢、冠状动脉微循环和心肌纤维化等相关,包含运动训练的心脏康复对 HFpEF 患者有效,为该类型心力衰竭的患者带来了希望。现主要介绍有益的疗法以及对其可能机制的研究。

**【关键词】**射血分数保留性心力衰竭;心脏康复;运动

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.04.014

## Exercise-Based Rehabilitation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

SHI Liying, JIANG Hui

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

**【Abstract】**The incidence of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has shown an upward trend in recent years. The number of HFpEF patients is expected to double in the next two decades, and nearly half of the heart failure patients in the community are HFpEF. Despite the high prevalence of HFpEF, there is currently no targeted treatment approved by Food and Drug Administration, which makes it one of the most concerned diseases in cardiovascular medicine. Many clinical studies have shown that its mechanism may be related to sarcopenia, inflammatory signals and metabolism, coronary microcirculation, and myocardial fibrosis. Studies have shown that cardiac rehabilitation including exercise training is effective for patients with HFpEF, which brings new ideas for the treatment. This review mainly introduces the research on beneficial therapies and their possible mechanisms.

**【Key words】**Heart failure with preserved ejection fraction; Cardiac rehabilitation; Exercise

射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是一种公共卫生流行病,在无效治疗策略下呈上升趋势,预计在未来二十年内患者量将增加一倍。据文献报道,社区中有接近一半的心力衰竭(心衰)患者为 HFpEF。HFpEF 曾被认为是一种临床综合征,尽管 HFpEF 的患病率很高,但目前尚无美国食品药品监督管理局批准的针对该临床综合征的疗法,这使其成为心血管医学中最大的未满足需求之一的疾病<sup>[1]</sup>,需寻求新的药物治疗或其他疗法。运动训练对心血管疾病产生的益处已被广泛认识,运动训练被作为心衰稳定期患者的 I A 级水平推荐,许多心脏康复研究已证明了运动训练对射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的功能益处,包括生活质

量和临床结果的改善<sup>[2]</sup>。推测运动训练在 HFpEF 患者中仍可达到生活质量和临床结果的改善。包含运动训练的心脏康复在 HFpEF 治疗中有大量临床研究,某些疗法为该类型心衰的患者带来了希望。现主要综述包含运动训练的心脏康复在 HFpEF 患者中的研究成果以及其可能的机制。

### 1 运动训练对 HFpEF 患者的意义

经研究证实在心脏康复计划中,与无运动训练方案相比,包含运动训练的心脏康复计划可能提供更广泛的心血管益处<sup>[3]</sup>。这给许多药物治疗效果不佳的心血管疾病指引了另一个方向,其中就包括 HFpEF,其病理生理机制不明确,临床治疗效果欠佳。HFpEF 患者无论是否有充血的证据,运动不耐受是其主要特征,已有众多临床研究发现运动训练可改善 HFpEF 患者的运动不耐受,从而改善生活质量。

## 2 HFpEF 发病机制及运动训练相关性机制

### 2.1 原发性骨骼肌减少症相关

原发性骨骼肌减少症是一种与年龄相关的综合征,其特征是骨骼肌质量和力量的进行性和全身性丧失,并伴有不良结局的风险,如身体残疾、生活质量差和死亡。抗阻运动、有氧运动、协调运动和平衡运动等可作为改善功能的最佳干预措施<sup>[4]</sup>。老年人骨骼肌减少症发病率高,HFpEF 是老年人中最常见的心衰类型<sup>[5]</sup>。HFpEF 患者的生活质量在年轻肥胖和患有糖尿病的患者中最差,并且和住院率有关<sup>[6]</sup>。Sotomi 等<sup>[7]</sup>对 26 家医院的 871 例 HFpEF 患者进行了一项前瞻性、多中心、观察性研究,研究发现女性比男性更常出现舒张功能障碍,相对骨骼肌减少是他们共同的特点。

衰老和肥胖是 HFpEF 的标志,与该综合征相关的少肌性肥胖发生率很高,且 HFpEF 患者的少肌性肥胖与并发症、心血管健康恶化、住院、生活质量和死亡率均有关。少肌性肥胖在运动不耐受中起着中心作用<sup>[1]</sup>。骨骼肌质量的丧失是急性失代偿性心力衰竭患者长期预后不良的重要决定因素<sup>[8]</sup>。Saw 等<sup>[9]</sup>调查了腰肌质量指数(psoas muscle mass index,PMI)对急性失代偿性心力衰竭患者的预后价值。在 HFpEF 中进行的动物和人类研究,可洞悉骨骼肌结构和功能的病理生理变化,有证据表明骨骼肌功能障碍与 HFpEF 病理生理机制相关。Matsumura 等<sup>[8]</sup>发现与保留 PMI 的患者相比,PMI 降低患者的死亡率更高且心源性死亡风险高 2.3 倍,而 HFpEF 患者的心律失常发生率与 PMI 无相关性。故认为降低的 PMI 有助于预测 HFpEF 而非 HFrEF 的患者的长期预后。Baral 等<sup>[10]</sup>的荟萃分析表明,吸气肌训练可显著改善峰值摄氧量和 6 分钟步行试验距离,建议进一步研究吸气肌训练作为改善 HFpEF 稳定期患者心肺功能的一种可能的治疗选择。

### 2.2 炎症信号与代谢相关

HFpEF 病因不明确,最初被认为是一种以高血压、心脏肥大和舒张功能障碍为特征的循环系统疾病,但肥胖症和糖尿病的大流行改变了这种观点,现已被认为是一种涉及心脏、肺、肾脏、骨骼肌、脂肪组织、血管系统以及免疫相关的炎症信号。迄今为止,不但 HFpEF 的诊断仍存在争议,治疗上与大量经证实的 HFrEF 疗法相比,过去的治疗方案均未能改善 HFpEF 的预后<sup>[11]</sup>。代谢紊乱和炎症负担对 HFpEF 发病机制起重要作用,这两个生物学过程之间的相互作用是复杂的,但必须将这一概念视为 HFpEF 病理生理学的核心。炎症和代谢在综合征发展过程中相互作用

用,并可能影响 HFpEF 的治疗和预防,其中代谢合并症深刻影响该综合征中的心脏代谢和炎症途径<sup>[12]</sup>。也有人认为心衰是一种异质综合征,具有一系列重叠和不同的特征,由于与内皮功能障碍、氧化应激、心肌重构和纤维化共病等引起导致全身性轻度炎症和微血管损害,被认为在疾病的发病机制中起着至关重要的作用<sup>[13]</sup>。HFpEF 功能障碍的潜在统一理论机制研究较多的是环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G(cyclic guanosine monophosphate/protein kinase G, cGMP-PKG) 信号系统,系统性和微血管炎症导致氧化应激,导致一氧化氮生物利用度降低,可溶性鸟苷酸环化酶活性受损, cGMP 降低,从而降低 PKG 信号转导<sup>[14]</sup>。有研究报道,在 HFpEF 患者的左室心肌活检中,PKG 活性降低,并与 cGMP 低水平相关<sup>[15]</sup>。炎症也与 HFpEF 中亚硝化应激的增加有关,导致未折叠蛋白的积累,从而损伤心肌细胞,导致心肌细胞功能障碍<sup>[16]</sup>。Luca 等<sup>[17]</sup>研究发现运动训练可清除炎症因子、抗氧化应激和改善内皮功能。Trigiani 等<sup>[18]</sup>发现运动训练限制了氧化应激,有利于外周胰岛素样生长因子 1 的增加,刺激超氧化物歧化酶活性,降低还原型辅酶 I 氧化酶活性以及增加现有血管中毛细血管的血管生成。

### 2.3 冠状动脉微循环相关

冠状动脉微血管功能障碍(coronary microvascular dysfunction,CMD)在 HFpEF 中很常见,HFpEF 患者尸检标本显示冠状动脉微血管稀薄,这与心肌纤维化的严重程度相关<sup>[19]</sup>。心肌纤维化由于对微血管存在外在压迫,可导致毛细血管稀疏或左心室舒张压增高,二者均可引起冠状动脉血流储备的下降,CMD 的治疗或许能改善 HFpEF 的症状或预后<sup>[20]</sup>。CMD 也可能是由广泛的内皮功能障碍引起<sup>[20]</sup>。Hage 等<sup>[21]</sup>研究评估了 CMD 与 HFpEF 住院和死亡率的关联,CMD 主要与心血管和心衰特异性事件独立相关,表明 CMD 可能是 HFpEF 的潜在治疗目标。文中已多处表明运动训练可改善内皮功能、抗心肌纤维化和降低左心室壁厚度。目前冠状动脉微循环相关 HFpEF 的运动训练康复临床研究还不足,今后还需进一步针对合并 CMD 的 HFpEF 患者进行大规模临床研究。

### 2.4 心肌纤维化相关

有学者从病理生理机制触发探讨疗法。HFpEF 的病理生理学是多方面的,取决于炎症和内皮功能、心肌肥大和纤维化、心室血管配合、肺动脉高压和变时性功能下降几个特定方面。故确定风险因素和病因对于在该人群中获得最佳治疗结果至关重要。有人认为成纤维细胞导致了心肌重构,从而导致了该疾病的发生和发展,故进一步的研究可提供靶向治疗药

物,以专门停止纤维化的发生和发展<sup>[22]</sup>。心脏损伤会破坏成纤维细胞和心肌细胞之间的平衡,并产生有利于炎症和纤维化的状态,最初有利于伤口愈合,但最终会导致心脏损伤和心衰增加。成纤维细胞代表了心肌内非常重要的细胞群,它们在心脏发育和对损伤的反应中都起着至关重要的作用。动物模型进一步证明,运动训练对心脏的有益作用与心肌肥厚和纤维化信号通路有关<sup>[23]</sup>。有研究<sup>[24]</sup>发现运动可减少几种心脏重构相关因子的表达,例如人成纤维细胞生长因子 2、尿激酶型纤溶酶原激活物、基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 9,这些结果与运动干预减少心脏纤维化和恢复心脏功能的发现一致。靶向药物的研究是一个方向,运动训练被证明是另一个有效、低成本的治疗方向。

## 2.5 其他相关

HFpEF 患者被认为有 3 个 HFpEF 表型。Phenogroup 1 患者年龄更小,吸烟率更高,功能基本保持不变,并且左心室肥大和动脉僵硬的证据最少。Phenogroup 2 患者年龄较大,左心室重塑、心房颤动、左心房增大、大动脉僵硬以及先天免疫和血管钙化的生物标志物阳性。Phenogroup 3 患者表现为更多的功能障碍,肥胖、糖尿病、慢性肾脏疾病、左心室肥大、高肾素和肿瘤坏死因子- $\alpha$  介导的炎症、肝纤维化和组织重构的生物标志物阳性。Phenogroup 3 表现出心血管死亡、心衰住院或心脏骤停的主要终点风险最高,但螺内酯随机治疗可显著降低 Phenogroup 3 的主要终点风险。Cohen 等<sup>[25]</sup>研究也发现 Phenogroup 3 表型人群更需心脏康复。Phenogroup 3 包含前文所提到的多种机制,运动训练可能有效,仍需进一步的临床研究证实。HFpEF 还可能与慢性肾脏病、蛋白尿相关<sup>[20]</sup>,但与本文所涉及的运动训练有效的机制可能不相关。

## 3 运动训练及包含运动训练的心脏康复的相关研究

无论 HFpEF 机制是否明确,似乎可肯定的是运动训练对该型心衰患者有显而易见的益处。Fukuta 等<sup>[26]</sup>为了解运动训练对 HFpEF 患者左心室收缩和舒张功能、运动能力和生活质量评分(quality of life, QOL)的影响,通过数据库对 8 个随机临床试验的 436 例患者进行了荟萃分析,运动训练的时间为 12~24 周不等。结果显示,试验组与对照组相比,运动训练改善了峰值摄氧量、6 分钟步行距离和 QOL;而与对照组相比,左心室舒张功能和收缩功能无明显改善。表明运动训练提高了运动能力和改善了生活质量,即运动不耐受得到改善。但 Pagan 等<sup>[27]</sup>的大鼠实验认为低强度有氧运动可缩小左心房和使左心室后壁厚度变薄,并改善收缩和舒张功能。

Leggio 等<sup>[28]</sup>分析了 9 项运动训练研究的 348 例 HFpEF 患者,运动形式包括有氧运动、耐力和阻力训练、步行、跑步机和自行车等的运动计划,每周 2~3 次,20~60 次/min,维持 12~16 周,最终发现峰值摄氧量、6 分钟步行距离和通气功能有显著改善,QOL 和超声心动图参数在一些研究中有所改善,且未报告不良事件。适当的运动训练能使 HFpEF 患者获得良好的心血管结果,可提高生活质量,且没有增加心血管风险。

Bean 等<sup>[29]</sup>对 16 例患者进行了 9 周的运动训练干预,研究发现 QOL 得以改善( $P=0.01$ ),6 分钟步行距离得以显著改善( $P=0.001$ ),但未发现峰值摄氧量改善( $P=0.16$ )。其中还特别指出可改善抑郁症状,最终生活质量得以改善。

无论哪种机制,运动训练对心血管的益处是毫无疑问的,包含运动训练的心脏康复是 HFpEF 患者治疗的一个方向。然而规范化、最优化运动训练的方案制定既是研究的热点,也是难点,难点包括运动形式、运动强度、运动场所、运动频率和单次运动时间等的制定。运动形式分为主动和被动运动形式。主动运动形式又分为有氧运动、抗阻运动、柔韧性训练、平衡性训练和呼吸训练;被动运动形式有神经肌肉电刺激和体外反搏技术。多数的临床研究毫无疑问都涉及有氧运动(跑步、游泳和功率车等),也得出了有益的结论,但单次运动时间、频率和强度各不相同。一项荟萃分析<sup>[30]</sup>共纳入 17 项涉及 617 例患者的随机对照试验,表明间歇训练(interval training, IT)与持续训练(continuous training, CT)相比,可改善患者的峰值摄氧量、左室射血分数和 6 分钟步行距离。故在改善心衰患者的心肺能力和运动耐力方面,IT 优于 CT。此外,60%~80% 的 IT 峰值心率强度是患者的最佳选择。Donelli 等<sup>[31]</sup>研究同样发现高强度 IT 是 HFpEF 患者的一种潜在运动方式,改善峰值摄氧量比中等强度 CT 更有效。但无论 IT 或 CT,在训练 3 个月后改善通气效率、其他心肺运动试验参数、QOL 和舒张功能方面同样有效。虽然结果与预期可能存在差异,但更有优势的是如运动训练在医疗中心进行,IT 患者更易坚持。且随着国内心肺运动试验的普及,制定运动训练方案的医生无论是找到 60%~80% 的 IT 峰值心率强度,还是心脏患者运动的最大安全强度,都可做到精确定位。对于不能主动运动的患者还可采用神经肌肉电刺激及体外反搏技术。

## 4 总结与挑战

HFpEF 发病率明显上升,而缺乏标准有效的治疗方案。大多数学者认为运动训练不能改变左室射血

分数,但能提高运动耐量及改善生活质量,运动训练带来的益处已被广泛认识。明确发病机制后综合治疗、个体化治疗至关重要。但目前患者对康复的依从性和医生对康复的重视程度均不足,可能源于心脏患者对运动猝死的恐惧而难以长期坚持,宣传教育的不足,以及缺乏针对性强的大规模临床研究数据。随着 HFpEF 机制的明确和运动处方的完善,定能满足日益增多的 HFpEF 患者的治疗需求,心脏康复将得到更多重视。有研究<sup>[32]</sup>报道家庭和中心训练形式的心脏康复在改善心肌梗死后血运重建、心衰患者的临床和生活质量方面似乎同样有效。由于基于家庭、远程的运动训练可节省时间、金钱、精力和资源,可能是患者的首选,可使更多的患者长期坚持。以此带来的疗效可影响更多的患者及医护人员,得以整个心脏康复的良性循环。

### 参 考 文 献

- [1] Kirkman DL, Bohmke N, Billingsley HE, et al. Sarcopenic obesity in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:558271.
- [2] Ding R. Exercise-based rehabilitation for heart failure: clinical evidence [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1000:31-49.
- [3] Huang R, Palmer SC, Cao Y, et al. Cardiac rehabilitation programs for chronic heart disease: a Bayesian network meta-analysis [J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(1):162-171.
- [4] Nascimento CM, Ingles M, Salvador-Pascual A, et al. Sarcopenia frailty and their prevention by exercise [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132:42-49.
- [5] Roh JD, Houstis N, Yu A, et al. Exercise training reverses cardiac aging phenotypes associated with heart failure with preserved ejection fraction in male mice [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(6):e13159.
- [6] Reddy Y, Rikhi A, Obokata M, et al. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(6):1009-1018.
- [7] Sotomi Y, Hikoso S, Nakatani D, et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(5):e018574.
- [8] Matsumura K, Teranaka W, Matsumoto H, et al. Loss of skeletal muscle mass predicts cardiac death in heart failure with a preserved ejection fraction but not heart failure with a reduced ejection fraction [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6):4100-4107.
- [9] Saw EL, Ramachandran S, Valero-Muñoz M, et al. Skeletal muscle (dys) function in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2021, 36(2):219-226.
- [10] Baral N, Changezi HU, Khan MR, et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis [J]. *Cureus*, 2020, 12(12):e12260.
- [11] Wintrich J, Kindermann I, Ukena C, et al. Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(9):1079-1098.
- [12] Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2):423-434.
- [13] Adamczak DM, Oduah MT, Kiebalo T, et al. Heart failure with preserved ejection fraction—A concise review [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(9):82.
- [14] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4):263-271.
- [15] van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2012, 126(7):830-839.
- [16] Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Nature*, 2019, 568(7752):351-356.
- [17] Luca M, Luca A. Oxidative stress-related endothelial damage in vascular depression and vascular cognitive impairment: beneficial effects of aerobic physical exercise [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:8067045.
- [18] Trigiani LJ, Hamel E. An endothelial link between the benefits of physical exercise in dementia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(8):2649-2664.
- [19] Shah SJ, Lam C, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(37):3439-3450.
- [20] Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary [J]. *Circulation*, 2020, 141(12):1001-1026.
- [21] Hage C, Svedlund S, Saraste A, et al. Association of coronary microvascular dysfunction with heart failure hospitalizations and mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a follow-up in the PROMIS-HFpEF study [J]. *J Card Fail*, 2020, 26(11):1016-1021.
- [22] Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2020, 21(4):531-540.
- [23] Kyselović J, Leddy JJ. Cardiac fibrosis: the beneficial effects of exercise in cardiac fibrosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 999:257-268.
- [24] Yang HL, Hsieh PL, Hung CH, et al. Early moderate intensity aerobic exercise intervention prevents doxorubicin-caused cardiac dysfunction through inhibition of cardiac fibrosis and inflammation [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5):1102.
- [25] Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(3):172-184.
- [26] Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(4):535-547.
- [27] Pagan LU, Damatto RL, Gomes MJ, et al. Low-intensity aerobic exercise improves cardiac remodelling of adult spontaneously hypertensive rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9):6504-6507.
- [28] Leggio M, Fusco A, Loreti C, et al. Effects of exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: an updated systematic literature review [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(5):703-711.
- [29] Bean G, Mou J, Pflugeisen B, et al. Exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a community hospital pilot study [J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2021, 36(2):124-130.
- [30] Li D, Chen P, Zhu J. The effects of interval training and continuous training on cardiopulmonary fitness and exercise tolerance of patients with heart failure—A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(13):6761.
- [31] Donelli da Silveira A, Beust de Lima J, da Silva Piardi D, et al. High-intensity interval training is effective and superior to moderate continuous training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(16):1733-1743.
- [32] Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6):CD007130.

收稿日期:2021-08-09