

心肌梗死后心脏重构的运动康复

逢紫薇 杜奕 张新霞

(中山大学附属第八医院心血管内科, 广东 深圳 518000)

【摘要】 心肌梗死(MI)后多种原因相互作用,心脏将发生病理性重构,是心力衰竭发生和发展的主要病理基础,也是影响 MI 患者预后的主要因素。近些年来人们一直在寻找一系列安全、有效、接受程度高的 MI 后康复方式,其中运动康复占据了主要地位,其作为一种重要的非药物干预手段可减轻心脏病理性重构,改善心脏功能、患者的生活质量及预后。现简要介绍 MI 后心脏重构的发生机制,并归纳运动干预心脏病理性重构的机制、目前常见的运动康复方式及其特点和临床意义。

【关键词】 心肌梗死;运动康复;心脏重构

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.004

Exercise Rehabilitation of Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction

PANG Ziwei, DU Yi, ZHANG Xinxia

(Department of Cardiology, The Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518000, Guangdong, China)

【Abstract】 The interaction of various causes after myocardial infarction leads to pathological remodeling of the heart, which is the main pathological basis for the occurrence and development of heart failure and the main factor affecting the prognosis of patients with myocardial infarction. In recent years, people have been looking for a series of safe, effective and highly acceptable post-myocardial infarction rehabilitation methods, among which exercise rehabilitation occupies a major position. Exercise is an important non-drug intervention to reduce the rational remodeling of heart disease, improve cardiac function, life quality and prognosis of patients. This article introduces the mechanism of cardiac remodeling after myocardial infarction, and summarizes the mechanism of exercise intervention in rational remodeling of heart disease, the common exercise rehabilitation methods and their characteristics and clinical significance.

【Keywords】 Myocardial infarction; Exercise rehabilitation; Cardiac remodeling

在过去十年中,心力衰竭(心衰)的全球患病率每年仍处于上升趋势,缺血性心脏病仍是导致心衰最常见以及最主要的病因之一^[1-2]。心脏重构是指心肌基因组表达、分子、细胞和细胞间质的变化,临床表现为各种原因损伤后心脏大小、形状和功能的变化。心肌梗死(myocardial infarction, MI)后的“逆行性”或“病理性”重构会显著增加心衰发生的风险,降低患者生存率,被认为是影响 MI 患者预后的独立危险因素之一^[3]。因此,延缓或逆转 MI 后的心脏重构近年来逐渐成为预防 MI 后心衰的主要治疗目标之一。心脏康复(cardiac rehabilitation, CR)作为一种综合性医疗措施,是指通过药物、运动、营养支持、精神心理行为干预、戒烟限酒等方式提高心血管疾病患者生活质量,使患者达到正常或接近正常的生活状态,其中全程持续监测、个性化的运动训练是 CR 的核心^[4]。近年来,多个研究证实了 MI 后以运动为基础的 CR 能改善患

者心脏重构及心功能,降低 MI 后心衰发病率并改善预后。现从 MI 后心脏重构的角度进行概况介绍,综述 MI 后心脏重构的机制、以运动为基础的 CR 的治疗机制、可行的运动方式及作用效果等方面的现状及不足,旨在为完善 MI 后通过运动训练改善心脏重构方面的相关研究提供参考。

1 MI 后的心脏重构

1.1 MI 后不良心脏重构的发生机制

随着医疗水平的发展,急性 MI 后患者存活率不断提升,随之而来的问题是 MI 后患者心衰发病率的上升。这些患者心衰的发生大多归咎于“心脏重构”这一复杂、渐进性的分子和细胞转化过程。Tennent 等^[5]首先阐述了“心室重塑”这一概念,主要涉及心室扩张、瘢痕形成以及全左心室的几何形态变化。目前心脏重构被定义为伴随病理性心肌细胞肥大、心肌细胞凋亡、肌成纤维细胞增殖和间质纤维化等一系列病

理生理过程所致心室结构的改变^[6-8]。作为一种复杂的、多因素参与的动态过程,心脏重构始于急性 MI 发生后 3~4 d,该阶段心肌细胞坏死导致大量炎症细胞涌入,破坏了原有维持心室形状的胶原支架^[8],导致梗死区域心肌局部变薄、扩张。为了维持心输出量,初期心肌细胞可发生离心性肥大,随着时间的推移左心室大小发生变化,室壁应力增加导致心腔扩张,最终导致心衰的发生。涉及这一过程的激素级联过程主要包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)、交感神经系统和利尿钠肽(natriuretic peptide, NP)系统等。RAAS 的激活导致血管紧张素 II 激活转录因子,使血管周围及间质胶原含量增加^[6];为了维持心输出量,MI 后的心脏需持续的交感神经系统激活,但过度激活可损害兴奋收缩偶联并增加心肌细胞凋亡^[8]。细胞、细胞外基质及神经激素间的相互影响与作用最终导致了心脏的不良重构。

1.2 MI 后心脏重构与预后

MI 后的不良心脏重构可显著影响患者的预后。Solomon 等^[9]在一项缙沙坦治疗急性 MI 的临床研究中通过观察超声心动图参数证明了基线左室射血分数、左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)和左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)均为死亡或心衰住院主要复合终点事件的独立预测因素。Kochar 等^[10]研究发现,MI 后心衰的患病率约为 36.0%,且心衰患者以老年人(77~81 岁)居多,虽然近年来 MI 后心衰的发生率及住院率均有下降,但 MI 后新发心衰患者 5 年死亡率为 68.7%,无心衰发生的 MI 患者 5 年死亡率为 38.4%,进一步说明了 MI 后心脏重构对患者心衰发生及远期生存率的影响。MI 后心脏重构作为导致心衰的基本病理生理机制,其过程包括心肌细胞的流失、心肌纤维化、心输出量的下降及神经内分泌系统的调节,将导致心肌收缩力进一步下降,左心室功能障碍,并最终导致心衰的发生。

2 运动干预心脏重构的机制

运动干预逆转不良心脏重构的机制一直是研究的热点及重点。其机制主要包括信号分子介导的心脏本身细胞、基质及血管的生理结构变化,以及神经和体液参与的调节等。

2.1 运动训练对心肌的影响

研究表明,MI 后的运动训练可有效减少心肌细胞凋亡。Liang 等^[11]的体外研究表明,运动训练可抑制细胞凋亡调控因子 Bax 基因的表达,增强 Bcl-2 基因的表达,使 Bax/Bcl-2 比值下降,从而改善大鼠线粒体

DNA 损伤,进而延缓心肌细胞的凋亡。Jia 等^[12]的研究发现,MI 后运动可激活 SIRT1/PGC-1 α /PI3K/Akt 通路,该通路可减少心肌纤维化和氧化应激,改善缺血后心肌细胞线粒体完整性和生物发生。此外,运动训练还可通过诱导心脏血管生成从而保护心肌细胞。Xi 等^[13]的动物研究发现,进行动态阻力运动的大鼠可释放骨骼肌源性卵泡抑素样蛋白-1,从而补充心肌卵泡抑素样蛋白-1 的不足,通过诱导新血管生成从而保护 MI 后大鼠的心肌。已有研究^[14]发现,运动可通过调节多种复杂的分子途径和细胞机制(细胞因子、旁分泌因子、转录因子、miRNA 等),诱导心肌细胞再生,从而实现心脏功能恢复。

2.2 运动训练对自主神经的影响

MI 后交感神经过度活跃,将加剧心脏不良重构及氧化应激,是导致心衰病理生理的关键因素。持续的交感神经激活将导致 β_1 肾上腺素受体(adrenergic receptor, AR)的下调、 β_1 AR 和 β_2 AR 的脱敏及 β_3 AR 的上调^[15],这一系列变化在左心室重塑中起着关键作用。MI 后的运动训练可降低交感神经活性,使动脉压力反射敏感性和肌肉交感神经活性正常化。动物实验^[16]证明,MI 后规律的运动训练可抑制大鼠心肌交感神经活性,恢复 β_3 AR/ β_1 AR 平衡,并增加 β_3 AR 的表达,从而改善心脏重构。此外,运动训练可平衡交感神经与迷走神经的活性。梗死后心脏迷走神经活性降低,适当的运动训练可恢复其活性^[17],并增强交感神经活性,延缓并改善心脏病理性重构^[18]。

2.3 运动康复的抗炎及减轻氧化应激作用

MI 后心脏重构的过程分为炎症反应和增殖反应两个主要阶段,前者是 MI 后炎症细胞浸润、吞噬坏死组织并分泌多种炎症因子;后者是修复过程,由大量抗炎细胞、细胞因子和成纤维细胞引起。MI 初期损伤的心肌会导致炎症过程的启动与细胞因子的释放,引起额外的细胞炎症反应。因此,缺血后急性炎症的程度可用于评估 MI 患者预后。运动训练可通过抗炎途径保护受损的 MI 后心脏并减轻或逆转病理性重构。有动物实验^[19]表明,MI 后早期开始运动的小鼠梗死区的促炎细胞(CD45⁺ 白细胞、CD68⁺ 巨噬细胞)浸润密度较非运动组明显降低,抗炎细胞(CD206⁺ 巨噬细胞和 CD163⁺ 巨噬细胞)浸润密度明显升高,转化生长因子- β 1 调控网络的抑制、白细胞的激活和白细胞向梗死区迁移,构成了 MI 后适度运动介导的病理性炎症反应的主要分子机制。此外,运动还可通过改变氧化酶活性,减少心肌细胞的氧化应激,减少 MI 面积,改善心脏长期不良重构^[20]。MI 后进行抗阻运动可通过激活 Irisin/FNDC5-PINK1/Parkin-LC3/P62 通路调

节小鼠线粒体自噬,减轻氧化应激,进而改善心脏功能^[21]。

3 运动康复中的体力活动

随着临床的发展,越来越多的临床共识指出,以运动为基础的 CR 可显著改善 MI 患者的预后和生活质量^[22],中国指南已明确将运动训练作为冠心病 CR 的重要部分。此外,多项研究均表明运动康复可通过降低 LVEDV、LVESV 和增加左室射血分数来减缓甚至逆转 MI 患者的左心室重塑,改善心脏功能^[23]。MI 后运动处方主要根据患者的健康、体力、骨骼状况、肌肉状况、心血管功能、心肌缺血程度及风险制定,可分为 3 个阶段。其中,第 2 阶段为门诊 CR 治疗训练,一般该阶段启动时间在出院后 1~3 周内,持续时间为 3~6 个月,根据患者危险分层及运动能力制定个体化运动处方。它既是住院期间 CR 的延续,也是向社区康复过渡的基础,在 3 期 CR 中占主要地位,其运动训练形式也较为固定,需在医护人员的监护下进行,主要形式包括有氧运动、高强度间歇训练、平衡及柔韧性训练等。

3.1 有氧运动

有氧运动是最常见也是最基础的运动形式,主要类型包括步行、慢跑、骑车、跳舞、游泳等。目前中国《冠心病心脏康复基层指南(2020 年)》^[24]中推荐的每日运动量为中等强度有氧运动 30~45 min,5 d/周,或高强度有氧运动 15 min,3 d/周。一项基于老年人的随机对照试验^[25]表明,MI 发生后以运动为基础的 CR 改善了患者的握力和行走速度,大大改善了患者的生活质量,降低再入院率。Taylor 等^[26]在 2004 年进行的一项基于 48 项随机对照试验的荟萃分析显示,MI 后进行有氧运动训练可改善患者的心脏射血分数,降低患者心脏收缩末期容积和舒张末期容积,证实了有氧运动训练对于临床稳定的 MI 后患者心脏重构的有益影响。对于 MI 后左心功能下降的患者而言,有氧运动同样可逆转心室重塑。Haykowsky 等^[27]荟萃分析发现,MI 后存在心衰症状的左心功能不全患者在进行规律有氧运动后,射血分数、收缩末期容积和舒张末期容积均有明显改善,进一步提示有氧运动在 CR 中的重要性。

3.2 高强度间歇训练

高强度间歇训练(high intensity interval training, HIIT)不同于常见的运动形式,是指以 \geq 无氧阈值或最大乳酸稳态的负荷强度进行多次、持续时间为几秒或几分钟的练习,且两次练习期间不能恢复至静息状态的运动方式^[28]。过去几十年来对冠心病的多项研究和荟萃分析^[29-31]表明,HIIT 是一项安全可行的,且

在改善峰值耗氧量方面优于低强度及中等强度运动的训练形式。近年来,多项研究^[32-34]均表明,在急性 MI 后的患者中,HIIT 可显著改善左心室收缩及舒张功能,改善心脏重构。在动物实验中同样证实了这一观点。Naderi 等^[35]的研究发现,与低强度、中等强度间歇训练相比,在进行 6 周的 HIIT 后,左室射血分数、左心室短轴缩短率明显改善。但最近,Eser 等^[36]进行的一项随机对照试验发现,在急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)早期接受最佳治疗的患者中,HIIT 对 LVEDV 的改善与等热量的中等强度连续运动相比无明显差异。综上所述,HIIT 可改善 MI 后心脏重构,但与其他运动方式相比(如传统的中等强度连续运动),何种锻炼方法更佳,需进一步研究证实。

3.3 平衡及柔韧性训练

平衡及柔韧性训练可保持颈部、躯干和臀部的柔韧性,降低患者受到伤害的风险,提高生活能力及生活质量^[37]。在中国常用的训练方法有八段锦、太极拳等。其中,八段锦作为一项中国传统气功运动,近年来有越来越多的研究^[38-39]表明其带来的心血管益处,包括降低血脂水平、控制血压、维持内皮稳态等。近年来,Mao 等^[40]的一项研究发现,近期出现 STEMI 的患者在心内科医生及护士监督下完成为期 12 周的严格的八段锦康复训练,6 周后与常规有氧运动训练患者相比,八段锦组 LVEDV 明显降低,且蛋白质组学分析显示,八段锦诱导的 80 种蛋白质的表达变化与调节代谢过程、免疫过程和细胞外基质重组有关。Cai 等^[41]将 STEMI 患者进行八段锦康复训练的情景转移到非专业条件监督下进行,证实了在家中进行的八段锦康复训练对 STEMI 患者左心室重塑的安全性和有效性。

4 趋势与展望

尽管现在已有大量国内外临床指南支持基于运动的 CR 用于改善和逆转 MI 后的心脏重构,但 MI 后 CR 的提供和接受仍较差,并非所有医疗机构都能提供患者完善的 CR 流程。运动对心脑血管的益处是毋庸置疑的,应呼吁临床医生将参加运动训练作为 MI 后患者的重要医嘱之一。尽管关于 MI 后运动改善心脏重构方面的研究已有很多,但仍有许多问题亟待解决,如急性冠状动脉事件发生后,不同时间及方式的运动改善心脏重构的细胞分子机制、更可行的易被接受的康复训练方式等。作为一名研究人员,应致力于推动转变人们的生活方式,增加以运动为基础的 CR 的接受度,为促进人们养成良好的生活习惯而努力。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals [J]. *Lancet*, 2018, 391(10120): 572-580.
- [3] Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(27): 2549-2561.
- [4] Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology [J]. *Circulation*, 2019, 140(1): e69-e89.
- [5] Tennent R, Iggers WC. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction [J]. *Am J Physiol Leg Content*, 1935, 112(2): 351-361.
- [6] Chen K, Chen J, Li D, et al. Angiotensin II regulation of collagen type I expression in cardiac fibroblasts: modulation by PPAR-gamma ligand pioglitazone [J]. *Hypertension*, 2004, 44(5): 655-661.
- [7] Olivetti G, Capasso JM, Meggs LG, et al. Cellular basis of chronic ventricular remodeling after myocardial infarction in rats [J]. *Circ Res*, 1991, 68(3): 856-69.
- [8] Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(16): 1131-1141.
- [9] Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2005, 111(25): 3411-3419.
- [10] Kochar A, Doll J, Liang L, et al. Temporal trends in post myocardial infarction heart failure and outcomes among older adults [J]. *J Card Fail*, 2022, 28(4): 531-539.
- [11] Liang C, Zhou X, Li M, et al. Effects of treadmill exercise on mitochondrial DNA damage and cardiomyocyte telomerase activity in aging model rats based on classical apoptosis signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 3529499.
- [12] Jia D, Hou L, Lv Y, et al. Postinfarction exercise training alleviates cardiac dysfunction and adverse remodeling via mitochondrial biogenesis and SIRT1/PGC-1 α /PI3K/Akt signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 23705-23718.
- [13] Xi Y, Hao M, Liang Q, et al. Dynamic resistance exercise increases skeletal muscle-derived FSTL1 inducing cardiac angiogenesis via DIP2A-Smad2/3 in rats following myocardial infarction [J]. *J Sport Health Sci*, 2021, 10(5): 594-603.
- [14] Bo B, Zhou Y, Zheng Q, et al. The molecular mechanisms associated with aerobic exercise-induced cardiac regeneration [J]. *Biomolecules*, 2020, 11(1): 19.
- [15] Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients [J]. *Hypertension*, 2011, 58(6): 1049-1056.
- [16] Cheng HJ, Zhang ZS, Onishi K, et al. Upregulation of functional beta (3) -adrenergic receptor in the failing canine myocardium [J]. *Circ Res*, 2001, 89(7): 599-606.
- [17] Gourine AV, Ackland GL. Cardiac vagus and exercise [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2019, 34(1): 71-80.
- [18] Notarius CF, Floras JS. Sympathetic neural responses in heart failure during exercise and after exercise training [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(4): 651-669.
- [19] Liao Z, Li D, Chen Y, et al. Early moderate exercise benefits myocardial infarction healing via improvement of inflammation and ventricular remodelling in rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12): 8328-8342.
- [20] Gomes MJ, Pagan LU, Lima ARR, et al. Effects of aerobic and resistance exercise on cardiac remodelling and skeletal muscle oxidative stress of infarcted rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 5352-5362.
- [21] Li H, Qin S, Liang Q, et al. Exercise training enhances myocardial mitophagy and improves cardiac function via Irisin /FNDC5-PINK1 /Parkin pathway in MI mice [J]. *Biomedicine*, 2021, 9(6): 701.
- [22] Hurdus B, Munyombwe T, Dondo TB, et al. Association of cardiac rehabilitation and health-related quality of life following acute myocardial infarction [J]. *Heart*, 2020, 106(22): 1726-1731.
- [23] Francis T, Kabboul N, Rac V, et al. The effect of cardiac rehabilitation on Health-Related quality of life in patients with coronary artery disease: a meta-analysis [J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(3): 352-364.
- [24] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 冠心病心脏康复基层指南(2020 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(2): 150-165.
- [25] Campo G, Tonet E, Chiaranda G, et al. Exercise intervention improves quality of life in older adults after myocardial infarction: randomised clinical trial [J]. *Heart*, 2020, 106(21): 1658-1664.
- [26] Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Med*, 2004, 116(10): 682-692.
- [27] Haykowsky M, Scott J, Esch B, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling [J]. *Trials*, 2011, 12: 92.
- [28] 黎涌明. 高强度间歇训练对不同训练人群的应用效果 [J]. *体育科学*, 2015, 35(8): 59-75, 96.
- [29] Batista DF, Polegato BF, da Silva RC, et al. Impact of modality and intensity of early exercise training on ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5041791.
- [30] Hannan AL, Hing W, Simas V, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Open Access J Sports Med*, 2018, 9: 1-17.
- [31] Gomes-Neto M, Durães AR, Reis HFCD, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Prevent Cardiol*, 2017, 24(16): 1696-1707.
- [32] D'Andrea A, Carbone A, Ilardi F, et al. Effects of high intensity interval training rehabilitation protocol after an acute coronary syndrome on myocardial work and atrial strain [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(3): 453.
- [33] Trachsel LD, David LP, Gayda M, et al. The impact of high-intensity interval training on ventricular remodeling in patients with a recent acute myocardial infarction—A randomized training intervention pilot study [J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(12): 1222-1231.
- [34] Lund JS, Aksetøy IA, Dalen H, et al. Left ventricular diastolic function: effects of high-intensity exercise after acute myocardial infarction [J]. *Echocardiography*, 2020, 37(6): 858-866.
- [35] Naderi N, Hemmatinavar M, Gaeini AA, et al. High-intensity interval training increase GATA4, CITED4 and c-Kit and decreases C/EBP β in rats after myocardial infarction [J]. *Life Sci*, 2019, 221: 319-326.
- [36] Eser P, Trachsel LD, Marcini T, et al. Short- and long-term effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on left ventricular remodeling in patients early after ST-segment elevation myocardial infarction—The HIIT-early randomized controlled trial [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 869501.
- [37] 祁祥, 卢健棋, 温志浩, 等. 心脏康复运动训练在临床的应用进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(9): 17-22.
- [38] Zhao R, Yang S, Li D, et al. Effects of Baduanjin exercise on antihypertensive medication reduction in older patients with hypertension: a study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8663022.
- [39] Gao Y, Yu L, Li X, et al. The effect of different traditional Chinese exercises on blood lipid in middle-aged and elderly individuals: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(7): 714.
- [40] Mao S, Zhang X, Chen M, et al. Beneficial effects of Baduanjin exercise on left ventricular remodelling in patients after acute myocardial infarction: an exploratory clinical trial and proteomic analysis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(1): 21-32.
- [41] Cai Y, Kang L, Li H, et al. Effects of home-based Baduanjin exercise on left ventricular remodeling in patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 778583.

收稿日期: 2023-05-18