

体外膈肌起搏器在慢性心衰患者治疗中的作用

黄晓芸¹, 庄振中¹, 江意春², 邢辉³, 彭柳玲³

1.衡阳市中医院心脏病科,湖南 衡阳 421000;2.深圳市人民医院重症医学科,广东 深圳 518000;3.戴福伦生物机电融合技术研究院,广东 广州 510000

【摘要】目的:探讨体外膈肌起搏器(EDP)对慢性心衰患者呼吸肌力量、心肺功能、功能能力、呼吸困难、疲劳感、抑郁状态及生活质量的作用。**方法:**2014年8月到2016年1月,纳入60例慢性心衰患者,纽约心脏协会心功能分级II-III级,采用随机数字表法随机分为两组。对照组仅予常规药物治疗,而EDP组在常规治疗的基础上予以EDP治疗,每天1次,每次30 min,持续8周。在入院时和治疗8周后评估患者的呼吸肌力量、心肺功能、功能能力、呼吸困难、疲劳、抑郁状态及生活质量。**结果:**与治疗前相比,EDP组有效改善了呼吸肌力量(最大吸气压、最大呼气压)、射血分数、肺功能(第1秒用力呼气容积、用力肺活量)、功能能力、生活质量,降低呼吸困难、疲劳感及抑郁的程度,但血清脑钠肽水平的改善较治疗前无明显统计学意义。对照组的各项指标较治疗前都有一定的改善,但差异均无统计学差异。两组训练前后的6 min步行测试和Borg评分变化的差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**EDP可改善心衰患者的呼吸肌力量、心肺功能、功能能力,降低其呼吸困难、疲劳感及抑郁程度,从而提高生活质量,建议将EDP作为心肺康复项目的一个标准组成。

【关键词】慢性心力衰竭;体外膈肌起搏器;吸气肌训练;心肺功能;Borg评分

【中图分类号】R541.6

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)01-0084-05

Effects of external diaphragm pacemaker on the treatment for patients with chronic heart failure

HUANG Xiaoyun¹, ZHUANG Zhenzhong¹, JIANG Yichun², XING Hui³, PENG Liuling³

1. Department of Cardiology, Hengyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hengyang 421000, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518000, China; 3. Dai Fulun Institute of Biomedical Fusion Technology, Guangzhou 510000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of external diaphragm pacemaker (EDP) on respiratory muscle strength, cardiopulmonary function, and quality of life in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** Sixty patients with CHF (NYHA II-III) admitted between August, 2014 and January, 2016 were randomly divided into EDP group and control group to receive EDP treatment for 8 consecutive weeks (once daily, 30 min each time) and conventional treatment with medications, respectively. Respiratory muscle strength, cardiopulmonary function, functional capacity, dyspnea, fatigue, depression and quality of life of the patients were evaluated at admission and after the 8 weeks of treatment. **Results** Respiratory muscle strength (the maximal inspiratory pressure and maximal expiratory pressure), ejection fraction, pulmonary function (first second forced expiratory volume and forced vital capacity), functional capacity, dyspnea, fatigue, depression and quality of life were all significantly improved in EDP group after the treatment, but no obvious improvement was found in serum brain natriuretic peptide. In the control group, the parameters measured showed only slight improvements that were not statistically significant at 8 weeks. The improvements in the performance of 6-minute walk test and in Borg scores after the treatment differed significantly between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** EDP treatment can improve the respiratory muscle strength, cardio-pulmonary function, functional capacity, and dyspnea, and decreases fatigue and depression perception to improve the quality of life of CHF patients, and should therefore be included in the cardiopulmonary rehabilitation programs of the patients.

Keywords: chronic heart failure; external diaphragm pacemaker; inspiratory muscle training; cardiopulmonary function; Borg score

【收稿日期】2016-09-08

【作者简介】黄晓芸, 硕士, 主治医师, 研究方向: 心血管疾病, E-mail: 175720943@qq.com

【通信作者】庄振中, E-mail: 125737738@qq.com

前言

慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CHF)是由于任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征。患者主要表现为运动不耐受,容易出现呼吸困难和疲劳,这与其吸气肌功能障碍密切相关^[1]。研究表明轻、中度CHF患者的最大吸气压(Maximal Inspiratory Pressure, MIP)下降,且被认为是死亡的独立预测因子^[2]。膈肌是最主要的吸气肌,其产生的潮气量占静息呼吸的75%~80%。Tikunov等^[3]发现CHF患者不仅存在膈肌功能和代谢方面的改变,膈肌活检标本还提示纤维类型重新分布,慢性氧化纤维类型增加。然而,药物对于CHF患者吸气肌功能障碍的作用有限。随着心脏病理生理的研究进展,逐渐认识到肺康复在心衰治疗中的重要性。Bosnak等^[4]研究发现吸气肌训练(Inspiratory Muscle Training, IMT)能提高CHF患者的功能能力、平衡功能、呼吸肌和外周肌肉力量,改善其抑郁状态和呼吸困难感,并建议将其纳入肺康复项目中。但既往研究均应用阈值负荷装置或阻力负荷装置,属于主动式的呼吸肌训练方法,需要患者的全力配合,易受限于呼吸困难而难以完成,且其针对所有的呼吸肌,而非针对性进行膈肌训练。体外膈肌起搏器(External Diaphragm Pacemaker, EDP)作为一种被动的IMT,通过刺激膈神经,使膈肌规律地收缩和舒张,增加膈肌移动度,有效改善膈肌功能,对慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)患者的呼吸肌力量、呼吸困难和功能能力表现出良好的疗效,但对CHF的效果尚不清楚。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2014年8月到2016年1月,从衡阳市中医院内科住院患者中选取60例CHF患者,诊断标准依据中华医学会心血管病分会发布的心衰指南,收集患者的相关的临床资料。入选标准包括:①年龄>18岁;②有心衰及呼吸困难病史;③彩超提示左室射血分数(Ejection Fraction, EF)<50%;④吸气肌无力,最大静止吸气压(PI_{max})<70%预测值^[5];⑤有能力承受本研究并且在整个研究过程中临床症状稳定。排除标准包括:①膈神经麻痹;②植入心脏起搏器、膈肌起搏器或心脏再同步化装置;③严重COPD患者;④近6周内急性心肌梗死病史;⑤不稳定心绞痛;⑥气胸;⑦活动性肺结核;⑧终末期肝肾功能损害、脑

卒中、肿瘤等严重疾病;⑨孕妇。两组在年龄、病情等基本资料比较均无统计学差异。

1.2 方法

对照组予常规药物治疗,EDP组在药物治疗的基础上,给予EDP治疗,每次30 min,每天1次,每周7天,持续8周。在入院时和第8周评估患者的呼吸肌力量、心肺功能、功能能力、呼吸困难、疲劳、抑郁状态及生活质量。EDP来自广州雪利昂生物科技有限公司(型号:HLO-GJ13A),电极片为插孔式,操作方法如下:清洁皮肤,将小电极片贴在胸锁乳突肌外缘下1/3位置,大电极片贴于锁骨中线第二肋骨间,其中,起搏次数9次/min,治疗时间30 min/次,每天1次,脉冲频率40 Hz,刺激强度根据患者耐受情况调整大小。

1.3 评价指标

1.3.1 心功能的评估 通过心脏彩超测量左室EF值及血清脑钠肽(BNP)。

1.3.2 肺功能测定 肺功能检测指标包括用力肺活量(Forced Vital Capacity, FVC)和第1秒用力呼气容积(First Second Forced Expiratory Volume, FEV1)。

1.3.3 呼吸肌力量检测 检测患者MIP和最大呼气压(Maximal Expiratory Pressure, MEP)。MIP是指在功能残气位或气道阻断时,受试者用最大努力吸气所产生的最大吸气口腔压,该值反映机体全部吸气肌的综合吸气力量;MEP是指在肺总量位或气道阻断时,受试者用最大努力呼气所产生的最大口腔压,该值反映机体全部呼气肌的综合呼气力量^[6]。

1.3.4 功能能力评估 采用6 min步行测试(Six-Minute Walk Test, 6MWT)进行评定。按照Linke等介绍的方法进行,患者在至少30 m长的走廊里以尽可能快的速度行走,测量患者在6 min内的步行距离。测试结束时,记录患者的Borg呼吸困难评分,Borg评分分值范围为0~10分,0分表示受试者无呼吸困难,10分表示最强烈的呼吸困难^[7]。

1.3.5 疲劳感及抑郁状态评估 疲劳感采用土耳其版的疲劳严重度量表(Fatigue Severity Scale, FSS),抑郁状态采用蒙哥马利抑郁评定量表(Montgomery Åsberg Depression Rating Scale, MADRS)。

1.3.6 明尼苏达CHF生活质量表(MLHFQ) MLHFQ是用于评定CHF患者生活质量的自评问卷,其中文版具有良好的信度和效度^[8],在国内应用较广。量表由21个问题组成,包括体力、社会、情绪、经济方面的限制性等项目。每项按照轻重分为0~5级,满分105分。分值越高提示生活质量越差。

1.4 统计学方法

本研 究 所 得 计 量 资 料 以 (均 数 ± 标 准 差) 表 示 , 采 用 SPSS 16.0 统 计 学 软 件 包 进 行 数 据 分 析 , 组 内 数 据 比 较 采 用 配 对 *t* 检 验 , 组 间 比 较 采 用 独 立 样 本 *t* 检 验 , 计 数 资 料 比 较 采 用 χ^2 检 验 , $P < 0.05$ 为 差 异 有 统 计 学 意 义 。

2 结 果

2.1 一般资料

两 组 各 30 例 患 者 , 在 年 龄 、 性 别 、 纽 约 心 脏 协 会 (NYHA) 心 功 能 分 级 、 高 血 压 病 、 糖 尿 病 、 冠 心 病 及 用 药 等 方 面 比 较 无 统 计 学 差 异 (表 1) 。

表 1 两组患者基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.1 General demographic and clinical data in the two groups of patients (Mean±SD)

Item	EDP group (n=30)	Control group (n=20)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> value
Age (year)	70.9±5.5	69.6±4.7	0.971	0.336
Male/Female (n)	18/12	14/16	1.071	0.438
NYHA II/III (n)	10/20	13/17	0.635	0.596
Hypertension (n)	14	18	1.071	0.438
Diabetes (n)	20	15	1.714	0.190
Coronary heart disease (n)	11	8	0.693	0.405
Medication				
Beta-blocker (n)	16	18	0.271	0.602
ACEI/ARB (n)	12	15	0.606	0.436
Calcium antagonist (n)	8	6	0.373	0.542

EDP: External diaphragm pacemaker; NYHA: New York heart association; ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blockers

2.2 呼吸肌力量、心肺功能

治 疗 后 , EDP 组 的 MIP、MEP、左 室 EF 值、FEV1 和 FVC 均 较 治 疗 前 明 显 提 高 ($P < 0.05$) , 而 BNP 虽 然

有 下 降 , 但 差 异 无 统 计 学 意 义 。 对 照 组 的 各 项 指 标 在 治 疗 后 均 存 在 不 同 程 度 的 改 善 , 但 均 无 明 显 差 异 (表 2) 。

表 2 两组治疗前后心肺功能和呼吸肌力比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Comparison of cardiac and pulmonary functions and respiratory muscle strength between the two groups before and after treatment (Mean±SD)

Parameter	EDP group			Control group		
	Before treatment	After treatment	<i>P</i> value	Before treatment	After treatment	<i>P</i> value
Left ventricular ejection fraction	43.85±3.14	45.30±3.04	0.012	44.44±2.89	45.15±3.03	0.396
BNP	604.60±80.70	574.40±74.60	0.121	601.90±80.60	572.90±73.60	0.102
FEV1/%	84.07±6.67	86.27±6.93	0.029	84.24±7.51	86.18±7.14	0.208
FVC/%	84.15±10.10	91.27±9.20	0.005	83.92±9.66	86.62±10.50*	0.305
MIP/cmH ₂ O	64.20±10.92	84.54±13.00	<0.001	66.09±11.97	70.63±10.85*	0.102
MEP/cmH ₂ O	91.00±24.89	115.00±23.95	0.001	96.13±24.43	103.11±22.44	0.210

BNP: Brain natriuretic peptide; FEV1: First second forced expiratory volum; FVC: Forced vital capacity; MIP: Maximal inspiratory pressure; MEP: Maximal expiratory pressure; Compared with EDP group after treatment, * $P < 0.05$.

2.3 功能能力、呼吸困难、疲劳感、抑郁状态和生活质量

与治疗前相比,EDP明显提高患者的 6MWT,降低 Borg、FSS 及 MADRS 评分,改善生活质量 MLHFQ

评分($P<0.05$)。对照组治疗后,各项虽存在不同程度的改善,但均无明显异常(表 3)。两组训练前后 6MWT 和 Borg 评分变化的差异具有统计学意义(图 1 和图 2)。

表 3 两组治疗前后的功能能力、呼吸困难、疲劳、抑郁和生活质量比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.3 Comparison of functional capacity, dyspnea, fatigue, depression and quality of life between the two groups before and after treatment (Mean±SD)

Parameter	EDP group			Control group		
	Before treatment	After treatment	<i>P</i> value	Before treatment	After treatment	<i>P</i> value
6MWT/m	272.47±65.39	327.84±89.10	0.010	275.38±72.32	302.58±96.13	0.086
Borg score	3.50±1.04	2.43±0.98	<0.001	3.17±0.93	2.75±1.00	0.157
FSS	40.94±12.04	34.72±10.78	0.046	40.49±11.52	34.89±8.80	0.055
MADRS	11.59±5.52	8.57±4.38	0.041	10.92±5.33	9.03±4.31*	0.070
MHLFQ	57.80±17.94	46.07±12.63	0.004	53.47±15.35	48.04±12.09	0.165

6MWT: Six-minute walk test; FSS: Fatigue severity scale; MADRS: Montgomery-A`sberg Depression Rating Scale; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; Compared with EDP group after treatment, * $P<0.05$.

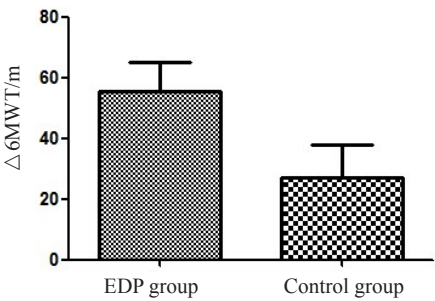


图 1 两组训练前后 6 min 步行测试变化比较
Fig.1 Comparison of the changes of performance in 6MWT in the two groups after treatment ($P=0.035$)

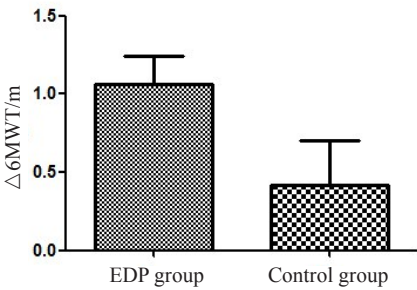


图 2 两组训练前后伯格度量表变化比较
Fig.2 Comparison of Borg scores in the two groups after treatment ($P=0.043$)

3 讨论

CHF 患者重要的临床表现为运动能力受损,这

与其易感呼吸困难和疲劳有关,此外,吸气肌力量和耐力的下降也被认为是限制运动反应和不良预后的额外因素^[9]。膈肌是最主要的吸气肌,自 20 世纪 90 年代开始,国外就有研究报道 CHF 会导致膈肌功能障碍。Hughes 等^[10]观察到 CHF 患者的膈肌力量明显下降。CHF 患者的膈肌活检标本中可见膈肌纤维重新分布,慢肌纤维比例增加^[3]。其他研究应用不同的动物模型亦验证了这种纤维类型的转变和肌力的下降^[11-12]。CHF 大鼠模型中膈肌的颤搐等长收缩力量和最大收缩力量分别下降 30%和 20%,最大缩短速度下降约 20%,产生的最大肌力下降约 35%。结构异常频繁见于 CHF 膈肌纤维,主要特征为肌节中心降解、肌原纤维之间的间距增加以及线粒体肿胀和降解。免疫荧光显微镜下观察到膈肌肌球蛋白染色强度降低,因而证实了 CHF 膈肌中的等长和等张收缩力下降和结构异常^[13]。Cahalin 等^[14]进行了一项 IMT 治疗心衰的系统综述,共纳入 19 项研究。结果表明,IMT 能提高心衰患者的功能能力(6MWT)、平衡功能、呼吸肌力量(MIP)和外周肌肉的肌力,改善其抑郁和呼吸困难感。其改善的可能机理为:①增加呼吸肌的力量和耐力;②改善通气与血流灌注比值;③改善化学感受器和麦角受体反射;④降低运动性通气反应;⑤降低分钟通气量/二氧化碳输出量坡度。

Glenn 等^[15]报道长期电刺激可以使膈肌的白肌

(快肌)和红肌(慢肌)纤维数发生变化。Kang等^[16]指出膈肌起搏可增加膈肌的血流量,是膈肌训练的有效治疗手段。亦有研究观察了EDP对心功能的影响,朱光复等^[17]研究证实EDP可使每搏量、EF、心搏指数显著增加($P<0.01$),左心室收缩时间指数的延长有统计学意义,证实了EDP可增强心肌收缩性能。张德平等^[18]观察EDP对狗心肺功能的影响,结果表明无论有无自主呼吸,EDP均可增加心输出量,分别从 $(2.05\pm 0.85)\text{L/min}$ 增至 $(2.66\pm 0.94)\text{L/min}$,从 $(1.83\pm 0.58)\text{L/min}$ 增至 $(2.26\pm 0.69)\text{L/min}$,亦提示EDP可改善心脏功能。笔者认为CHF患者有很大一部分由于心律不齐引起,因此有效地改善心律不齐对患者康复有重要作用。EDP通过体表电极刺激膈神经,使膈肌有规律地收缩和舒张,增加膈肌移动度,促进 CO_2 排出,增加肺潮气量,清理气道,进一步引起大脑球形核酸降低,促使心律有节奏地跳动,从而明显改善心衰患者的心输出量。

本研究采用随机、对照的方法,首次应用EDP治疗CHF患者,根据肺康复指南对IMT的建议,选取伴吸气肌无力的患者,疗程8周。研究结果提示EDP能很好地改善呼吸肌力量、心肺功能和功能能力,降低其呼吸困难、疲劳感及抑郁程度,从而提高患者的生活质量。但BNP未见明显改善,这可能是因为BNP的影响因素较多,如血压控制欠佳等。整个研究过程中未见明显的不良反应。但本研究仍存在许多不足之处,首先,样本量较少,有待大样本、多中心研究进一步验证;其次,纳入患者主要为收缩性心功能障碍伴吸气肌无力者,但尚不清楚EDP对舒张性心功能障碍和吸气肌功能正常者的效果,此外,EDP治疗开始的时机、疗程长短以及如何维护治疗后带来的获益,仍值得深入研究。总之,EDP在慢性心衰患者的康复治疗中有广阔的前景。

【参考文献】

- [1] RIBEIRO J P, CHIAPPA G R, NEDER J A, et al. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2009, 6(2): 95-101.
- [2] EVANS S A, WATSON L, HAWKINS M, et al. Respiratory muscle strength in chronic heart failure[J]. Thorax, 1995, 50(6): 625-628.
- [3] TIKUNOV B, LEVINE S, MANCINI D. Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle[J]. Circulation 1997, 95(4): 910-916.
- [4] BOSNAK M, ARIKAN H, SAVCI S, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure[J]. Resp Med, 2011, 105(11): 1671-1678.
- [5] NEDER J A, ANDREONI S, LERARIO M C, et al. Reference values for lung functions tests, II, maximal respiratory pressures and voluntary ventilation[J]. Braz J Med Biol Res, 199, 32(6): 719-727.
- [6] 周怡, 赵卫国, 陈兵, 等. 重症肌无力患者肺功能改变及其与临床肌无力严重度的相关分析[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(5): 517-520.
ZHOU Y, ZHAO W G, CHEN B, et al. Changes of pulmonary function and its relation with severity of myasthenia in patients with myasthenia gravis[J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2010, 9(5): 517-520.
- [7] LINKE A, SCHOENE N, GIELEN S, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(2): 392-397.
- [8] 悦文, 范维琥. 用尼苏达心力衰竭生活质量调查适用性的评价[J]. 上海医学, 2004, 27(4): 222-223.
YUE W, FAN W H. Evaluation of the applicability of the questionnaire on the quality of life in Minnesota heart failure[J]. Shanghai Medical, 2004, 27(4): 222-223.
- [9] MEYERF J, BORST M M, ZUGCK C, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance[J]. Circulation, 2001, 103(17): 2153-2158.
- [10] HUGHES P D, POLKEY M I, HARRUS M L, et al. Diaphragm strength in chronic heart failure[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(2): 529-534.
- [11] HOWELL S, MAAREK J M, OURNIER M F, et al. Congestive heart failure: differential adaptation of the diaphragm and latissimus dorsi[J]. J Appl Physiol, 1995, 79(2): 389-397.
- [12] STASSIJS G, GAYANRAMIREZ G, LEYN P D, et al. Effects of dilated cardiomyopathy on the diaphragm in the Syrian hamster[J]. Eur Respir J, 1999, 13(2): 391-397.
- [13] VAN HEES H W, VAN DER HEIJDEN H F, ENNEN L, et al. Impaired isotonic contractility and structural abnormalities in the diaphragm of congestive heart failure rats[J]. Int J Cardiol, 2008, 128(3): 326-335.
- [14] CAHALIN L P, ARENA R, GUZZI M, et al. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11(2): 161-177.
- [15] GLENN W W, PHELPS M L, ELEFTERLADES J A, et al. Twenty years of experience in phrenic nerve stimulation to pace the diaphragm[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1986, 9(6 Pt 1): 780-784.
- [16] KANG A, YAQL N J, YUZHEN J L. Effect of 87 COPD on treatment by external diaphragm pacemaker[J]. J Cardiopulm Rehabil, 1992, 12(5): 356.
- [17] 朱光复, 卜昌凯. 体外膈肌起搏对改善肺心病心肺功能的临床观察[J]. 实用内科杂志, 1990, 10(1): 30-31.
ZHU G F, BU C K. Clinical observation on the improvement of cardiopulmonary function in patients with pulmonary heart disease by external diaphragm pacing[J]. Journal of Practical Internal Medicine, 1990, 10(1): 30-31.
- [18] 张德平, 容中生, 谢秉煦, 等. 体外膈肌起搏对狗心肺功能影响[J]. 中山大学学报(医学科学版) 1990, 11(1): 71-74.
ZHANG D P, RONG Z S, XIE B X, et al. Effect of external diaphragm pacing on cardiac and pulmonary function in dogs[J]. Journal of Sun Yat-Sen University (Medical Sciences), 1990, 11(1): 71-74.

(编辑:谭斯允)