

特发性炎症性肌病患者运动康复训练研究进展

刘苑菲, 张欢

A review of exercise training in patients with idiopathic inflammatory myopathy Liu Yuanfei, Zhang Huan

摘要: 回顾国外相关研究, 从特发性炎症性肌病患者运动康复训练的现状、安全性、运动训练内容与效果以及既往研究中的一些问题和不足等方面介绍目前的研究进展, 认为运动康复训练对大部分特发性炎症性肌病患者具有安全性, 在降低疾病活动度、增加肌肉力量、提高有氧能力以及改善健康状况等方面均有效。

关键词: 特发性炎症性肌病; 运动; 康复训练; 综述文献

中图分类号: R47; R493 **文献标识码:** A **DOI:** 10. 3870/j. issn. 1001-4152. 2020. 17. 109

特发性炎症性肌病 (Idiopathic Inflammatory Myopathy, IIM) 是一组以骨骼肌非化脓性炎症为特征的自身免疫性疾病, 主要包括多发性肌炎、皮肌炎和散发性包涵体肌炎等多种亚型^[1]。主要临床表现为肌肉力量和耐力降低、肌痛、疲劳, 进而导致肌肉萎缩, 引起不同程度的功能障碍^[2-3]。由于严重的骨骼肌无力和肌肉萎缩, IIM 患者的日常生活能力降低、生活质量低下^[4]。目前关于 IIM 的治疗以糖皮质激素、免疫抑制剂、静脉注射人血免疫球蛋白等药物治疗为主^[5]。尽管这些药物治疗最初都有良好的效果, 但由于长期用药的不良反应, 加上患者肌肉功能的进行性减退、合并心肺脏器受累等因素, 大多数患者身体活动不足, 继而发展为持续性残疾, 严重影响生活质量^[6-7]。基于健康人群剧烈运动后肌肉组织有炎症迹象的研究以及担心 IIM 患者疾病恶化, 早期研究不鼓励 IIM 患者进行运动锻炼^[8-9]。但近年许多研究表明, 对 IIM 患者进行运动康复训练, 训练后未发现肌肉损伤的组织学证据或反映疾病活动度的血清肌酸激酶水平的变化^[10-12]。因此, 运动康复训练作为 IIM 患者非药物治疗里的重要方式之一, 逐渐成为研究的热点。本文对 IIM 患者运动康复训练的研究进展进行综述。

1 运动康复训练的益处

运动康复训练是一种恢复患者运动功能的训练方法。诸多研究表明, 运动康复训练具有增加肌肉力量、修复肌肉损伤、提高有氧能力, 以及改善健康状况等多方面的益处^[13-18]。运动能够促进提高神经肌肉的适应性、增加肌肉纤维横截面积、促进肌肉纤维的合成代谢反应^[13], 因而有助于恢复肌肉力量, 延缓因疾病而造成的肌肉力量损失^[14]。在加强血流限制的阻力训练中, 研究发现, 运动训练能够引起肌卫星细胞含量的大幅度增加, 这可以提高训练肌肉的再生潜

力, 对受损肌肉的修复具有一定作用^[15-16]。同时, 以有氧运动为主的训练可以使与有氧代谢和肌肉蛋白合成的相关基因表达上调, 有助于提高机体的有氧能力, 表现为最大摄氧量 (VO_{2max}) 得到提高^[17]。此外, 有氧能力的提高也会影响心血管的适应性, 对预防心肺脏器受累的并发症有一定益处^[18]。对于 IIM 患者, 运动康复训练不仅具有上述的潜在作用, 还对降低疾病活动度、减少药物不良反应有一定益处。研究表明, 运动可以增加体内的抗炎细胞因子、减少促炎细胞因子, 使炎症、纤维化相关的基因表达下调, 直接发挥抗炎作用; 或通过提高最大摄氧量, 激活迷走神经产生抗炎活性, 间接降低疾病活动度^[13-14]。由于 IIM 患者长期服用糖皮质激素治疗, 容易发生代谢综合征和胰岛素抵抗^[19]。运动训练可以增加胰岛素非依赖性途径中葡萄糖转运蛋白-4 移位, 导致骨骼肌葡萄糖摄取增加, 从而减少胰岛素抵抗, 提高 β 细胞功能, 降低与糖皮质激素相关的不良反应的风险^[20]。

2 运动康复训练的安全性

运动康复训练的安全性是首先需要解决的问题, 诸多研究者对处于急性期和稳定期的 IIM 患者分别进行了研究。Wallace 等^[11]对 17 例稳定期 IIM 患者进行为期 12 周、每周 3 次的有氧训练, 发现患者未发生血清肌酸激酶水平改变和疼痛、疲乏的情况。Munters 等^[14]对 21 例稳定期 PM/DM (Polymyositis/Dermatomyositis, 多发性肌炎或皮肌炎) 患者进行 12 周的耐力训练, 通过比较运动前后的肌炎损害指数 (Myositis Damage Index, MDI) 以及国际肌炎评估和临床研究组 6 项核心标准, 得出干预组患者的疾病活动度有所下降, 并且一年后随访发现患者的服药剂量只有轻微改变^[13]。Arnardottir 等^[21]对 7 例稳定期 IIM 患者进行 12 周、每周 5 次的抗阻训练, 训练后患者的肌肉活检结果没有肌肉炎症增加以及细胞因子和黏附分子表达的迹象, 血清肌酸激酶无变化, 内皮细胞标志物 EN-4 阳性的区域明显减少。这表明运动康复训练对于稳定期患者来说具有安全性。而另一方面, Alexanderson 等^[10]对 11 例急性期 PM/DM 患者进行阻力训练, 通过血清肌酸激酶水平, 肌肉活检、磁共振成像等途径, 证明没有炎症加重的迹

作者单位: 北京协和医学院护理学院 (北京, 100144)

刘苑菲: 女, 本科在读, 学生

通信作者: 张欢, Zhanghuanwhu@163.com

科研项目: 中国医学科学院中央高校基本科研业务费项目 (2018PT33023)

收稿: 2020-04-18; 修回: 2020-06-09

象,只有2例患者分别由于疲劳和疼痛加剧而降低运动频率。此后一项随机对照研究中,Alexanderson等^[22]对19例急性期PM/DM患者随访2年,结果表明血清肌酸激酶水平和肌肉活检均未显示炎症增加的迹象,除了在运动刚开始时以及增加运动负荷后出现短期的肌肉酸痛外,其他时间患者没有不适症状的主诉。Varjú等^[23]将10例急性发作2~3周后的PM/DM患者和11例稳定期患者形成对照,在持续3周、每周5d的力量训练后,干预组患者均没有出现肌肉功能降低和疾病复发,这提示在IIM急性发作后的2~3周即开始运动康复训练是安全的。Tiffreau等^[24]对21例近期持续复发的PM患者进行4周的综合训练,发现干预组的血清肌酸激酶和C反应蛋白水平与对照组无统计学差异。上述研究表明,运动康复训练没有使急性期IIM患者的症状加重以及疾病活动度增强,其对大多数急性期IIM患者具有安全性,仅在个别研究中报告了个别病例运动后疼痛、疲劳的情况^[10,22]。

3 运动康复训练内容及其效果

近年来,对IIM患者进行运动康复训练的形式多种多样,包括有氧、力量、耐力等方面的训练,训练时间为3~12周,一些研究者延长随访时间至1年或2年后^[13,22]。不同研究对IIM患者运动康复训练效果的评价指标不尽相同。

3.1 有氧运动 有氧运动指的是在氧气充分供应的情况下进行的体育锻炼,研究中以原地自行车运动和跑步机上慢跑为主。Wallace等^[11]对17例IIM患者进行12周、每周3次、每次30min的蹬自行车运动,初始运动强度为60%最大心率,以后每4周增加10%,训练后发现患者的 VO_{2max} 提高了17.4%。Oliveira等^[19]对6例DM和1例PM患者进行12周、每周2次、每次30~50min的跑步机上快走训练,目标心率与通气无氧阈(VAT)和呼吸代偿点(RCP)有关,训练后患者的 VO_{2max} 、到达RCP和VAT时间分别较基线提高了13.3%、17.6%和25%,表明运动能显著提高患者的有氧能力。该研究尚比较了训练前后反映 β 细胞功能的参数,发现有氧运动能够提高 β 细胞功能,减少胰岛素抵抗,改善机体代谢状况。由此可见,IIM患者通过有氧训练可以提高机体对氧的利用能力,延长有氧代谢供能的时间,也有助于改善心肺功能,降低心血管疾病的风险^[18]。

3.2 力量训练 力量训练旨在通过一定的运动强度与重复次数,来增加肌肉围度、提高肌肉力量,主要包括等张肌力训练以及逐渐递增负荷的抗阻运动^[25]。Varjú等^[23]对21例PM/DM患者进行3周、每周5次、每次40~60min的屈伸和等张肌力训练,重复次数为个人最大重复极限的65%~70%,训练前后使用测功机和束带测量肌肉力量,发现患者的近端和远端肌力有不同程度的改善,残疾测试结果有显著提高。Jørgensen等^[26]对22例IIM患者的随机对照研

究中,运动组患者进行12周、每周2次的血流受限阻力训练,使用100cm宽的充气袖带限制下肢肌肉的血液供应(袖带压力保持在110mmHg),再进行下肢的屈伸和抬高运动,而对照组未进行训练,结果显示,与对照组相比,运动组患者的包涵体肌炎功能评定量表得分更高,提示力量训练能够缓解因疾病而造成的肌肉力量损失。这些研究表明,力量训练主要提高了IIM患者的肌肉力量,减少残疾和功能障碍的发生。

3.3 耐力训练 耐力训练通常结合多种训练模式,持续较长时间,以此提高肌肉的抗疲劳能力和恢复能力。Munters等^[13]对9例PM和12例DM患者进行的随机双盲实验中,运动组患者进行12周的耐力训练(每次运动1h,每周3次,包括30min踏车,运动强度从50% VO_{2max} 开始,在1周内逐渐增加至70% VO_{2max} ;20min肌肉耐力训练,伸膝肌在30%~40%最大力量下进行);而对照组不改变他们的运动和体力活动水平,结果显示,运动组的日常生活活动能力(ADL)、肌力、 VO_{2max} 、生活质量评分(SF-36)、疾病活动度均得到改善。Tiffreau等^[24]对21例PM患者进行的随机对照实验中,运动组患者进行4周的耐力训练(每周7次,包括30min蹬自行车,运动强度为60%最大心率;在60%最大力量下进行的肌力训练,一组10次、一共两组),而对照组在理疗师的指导下进行每周3次、每次30min的活动。结果表明,与对照组相比,运动组的健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)和疼痛水平更低,SF-36中的总体健康和生理职能维度得分更高,且有统计学意义。上述研究证实,耐力运动有助于有氧能力、肌肉功能和健康状况等多方面的提高。

3.4 其他训练 为预防相关并发症,部分研究中尚设计了呼吸肌训练、吞咽训练、关节活动度训练等内容。Varjú等^[23]在研究中对IIM患者进行有效呼吸的指导,让患者把手放在腹部和胸腔的不同部位感受和调整,结果显示IIM患者的肺活量(FVC)显著提升,呼吸肌得到锻炼,这有助于预防肺功能降低的相关并发症。Tiffreau等^[24]通过被动运动和拉伸来训练IIM患者的关节活动范围,并对有吞咽肌无力的患者加强了吞咽训练,1年随访发现,这些辅助训练有助于改善IIM患者关节僵硬等并发症、延缓患者吞咽功能的衰退。上述研究证明,无论是全身肌群训练,还是吞咽肌和呼吸肌针对性训练,都具有显著的训练效果。但在临床情景下,考虑到患者的病情差异和个体对运动量的耐受能力不同,为保障训练的安全性和有效性,应结合IIM患者疾病状态和耐受能力设计不同的运动训练形式。如Alexanderson等^[22]研究中,根据患者功能指数(Function Index,FI)划分不同的训练内容,严重肌肉损伤(FI<总分20%)的患者只能做抗重力运动,而较轻度损伤的患者接受额外的0.25~2kg的袖带训练。Arnardottir等^[21]设计了中等和简单两种训练级别,FI得分>38的患者参加

中等训练项目,包括肩部活动性训练、肩部、臀部、股四头肌、颈部和躯干肌肉的阻力训练,而简单级别不包括肩部肌肉的阻力训练,并且修改了臀部肌肉的训练。分级别训练方式更有利于提高训练的安全性,患者也更易于接受。

4 现有研究的局限性及其展望

由于 IIM 发病率较低,预后较差,因此原始研究数量较少、纳入的样本量不大。但现有研究表明,IIM 患者进行运动康复训练,对降低疾病活动度、增加肌肉力量、提高有氧能力以及改善健康状况等均有帮助,但运动康复训练的长期影响尚有待进一步研究,患者的长期依从性问题仍有待解决。国外对于 IIM 患者运动康复训练的研究较丰富,且已经有少数长期随访的探究,而我国在此方面的研究尚不够充分,今后应提高对 IIM 患者进行运动康复训练的关注度,以促进我国 IIM 患者的生活质量改善和预后结局。

4.1 运动跟踪时间不长 由于 IIM 是一种进行性缓慢加重的疾病,部分研究虽然证明了运动干预在短期内的安全性与有效性,但跟踪时间不长,无法得出长期的影响和结局。目前研究中,对 IIM 患者的追踪随访最短为 3 周^[23,27],最长达 104 周^[22],平均为 18.36 周。Varjú 等^[23]对 10 例早期康复和 11 例慢性稳定期 PM/DM 患者的研究以及 Heikkilä 等^[27]对 22 例 IIM 患者的研究仅持续 3 周,随后没有再进行追踪随访。Alexanderson 等^[22,25]对 9 例 PM/DM 患者进行 7 周的力量训练后,又于 7 年后对 19 例 PM/DM 患者进行 24 周的运动训练,并延长随访时间至 52 周、78 周和 104 周。虽然个别研究延长了随访时间,但平均来看,现有研究中运动跟踪时间不长。由于运动干预对患者的积极影响无法在数周较短时间内表现明显,因此运动康复训练对 IIM 患者的长期影响尚需更多的研究证实。

4.2 运动评价指标不一致 既往研究对于 IIM 患者运动康复训练效果的评价指标涉及多个维度,且不同研究对于同一维度的评价工具也不尽相同。其中以患者功能改善方面为主要评价指标,以疾病和健康状况为参考指标。评价患者功能改善的指标主要包括有氧能力、肌肉力量、肌肉功能等方面。在有氧能力方面,测量指标有 VO_{2max} ^[28-31]、用力肺活量(FVC)^[11,23]、最大呼气流量(PEF)^[21,27]等。在肌肉力量方面,有峰值等轴扭矩(PIT)^[30]、手持式测力法^[31]等方式。在肌肉功能方面,研究者设计了不同的运动试验来评价,如 6 分钟步行试验、30 秒坐立测试、10 米定时步行等^[11,29,32]。参考指标主要包括疾病活动度、整体健康水平、疼痛、疲乏等方面。其中研究者评价健康水平的量表各有差异,包括生活质量简表(SF-36)^[2,10,13]、健康评估问卷(Health Assessment Questionnaire,HAQ)^[14,24,33]、诺丁汉健康简表(Nottingham Health Profile,NHP)^[22]、儿童生活质量量表(Pediatric Quality of Life,PedsQL)^[31,34]等。由于评

价指标的不一致,研究之间的异质性增大,不利于研究结果的比较及合成。

4.3 患者运动训练长期依从性尚需提高 运动康复训练的研究通常持续几周或几个月的时间,但对于 IIM 患者,运动锻炼应是一个长期的过程,患者能否坚持运动锻炼对疾病发展和生活质量有很大的影响。Munters 等^[13]对 21 例 PM/DM 患者 1 年的随访显示,除 5 次自愿重复的最大负荷能够维持训练后的效果外,其余指标均退回基线水平甚至更低,表明患者在 12 周的运动干预后并未长期坚持该水平下的运动训练。Alexanderson 等^[22]对 19 例 PM/DM 患者进行 2 年的随访发现,虽然干预组中每例患者都保持定期散步的习惯,但仅有 5 例患者能够在 2 年内坚持每周运动 1~3 次(而干预频率为每周 5 次)。因此,IIM 患者运动康复训练的长期依从性较低是一个共性问题,这往往是因为患者在运动过程中感到肌肉酸痛和疲乏、缺乏监督等因素^[11]。鉴此,可以考虑利用患者身边的支持系统,如家人、朋友的鼓励,起到一定监督作用,让患者出现积极的临床结局,以此提高其长期依从性。

参考文献:

- [1] 菲尔斯坦. 凯利风湿病学[M]. 栗占国,译. 北京:北京大学医学出版社,2015:1500-1528.
- [2] 莫选菊,张晓,彭星海,等. 抗阻运动对特发性炎性肌病患者肌肉适能和生活质量的影响[J]. 护理学杂志,2018,33(20):4-7.
- [3] Jørgensen A N, Aagaard P, Nielsen J L, et al. Physical function and muscle strength in sporadic inclusion body myositis[J]. Muscle Nerve,2017,56(6):50-58.
- [4] 刘东梅,程丽云. 特发性炎性肌病患者功能锻炼研究进展[J]. 护理研究,2009,23(23):2078-2079.
- [5] 蒲传强. 特发性炎性肌病[J]. 中华神经科杂志,2019,52(5):410-422.
- [6] Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies[J]. Lancet Neurol,2018,17(9):816-828.
- [7] Mugii N, Someya F. Cardiopulmonary factors affecting 6-min walk distance in patients with idiopathic inflammatory myopathies [J]. Rheumatol Int, 2018, 38(8): 1443-1448.
- [8] Thillo V A, Vulsteke J B, Assche V D, et al. Physical therapy in adult inflammatory myopathy patients: a systematic review[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(8): 2039-2051.
- [9] Baschung-Pfister P, de Bruin E D, Tobler-Ammann B C, et al. The relevance of applying exercise training principles when designing therapeutic interventions for patients with inflammatory myopathies: a systematic review[J]. Rheumatol Int, 2015, 35(10): 1641-1654.
- [10] Alexanderson H, Stenström C H, Jenner G, et al. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis [J]. Scand J Rheumatol, 2000, 29(5): 295-301.

- [11] Wallace A, Pietrusz A, Dewar E, et al. Community exercise is feasible for neuromuscular diseases and can improve aerobic capacity[J]. *Neurology*, 2019, 92(15): e1773-e1785.
- [12] Munters L A, Dastmalchi M, Andgren V, et al. Improvement in health and possible reduction in disease activity using endurance exercise in patients with established polymyositis and dermatomyositis; a multicenter randomized controlled trial with a 1-year open extension followup[J]. *Arthritis Care Res*, 2013, 65 (12): 1959-1968.
- [13] Munters L A, Dastmalchi M, Katz A, et al. Improved exercise performance and increased aerobic capacity after endurance training of patients with stable polymyositis and dermatomyositis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15 (4): 83-95.
- [14] Munters L A, Loell I, Ossipova E, et al. Endurance exercise improves molecular pathways of aerobic metabolism in patients with myositis[J]. *Arthritis Rheum*, 2016, 68 (7): 1738-1750.
- [15] Ellefsen S, Hammarstrom D, Strand T A, et al. Blood flow-restricted strength training displays high functional and biological efficacy in women: a within-subject comparison with high-load strength training[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 309(6): 767-779.
- [16] Hughes L, Paton B, Rosenblatt B, et al. Blood flow restriction training in clinical musculoskeletal rehabilitation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Sports Med*, 2017, 51(13): 1003-1011.
- [17] Spiritovic M, Oreska S, Storkanova H, et al. The effect of an intensive controlled 6-month exercise program with subsequent 6-month follow-up period in patients with idiopathic inflammatory myopathies — preliminary data[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(5): 394-395.
- [18] Blom K J, Takken T, Huijgen B C H, et al. Trajectories of cardiorespiratory fitness in patients with juvenile dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56 (12): 2204-2211.
- [19] Oliveira D S, Borges I B P, de Souza J M, et al. Exercise training attenuates insulin resistance and improves β -cell function in patients with systemic autoimmune myopathies: a pilot study[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38 (12): 3435-3442.
- [20] Oliveira D S, Guimarães M S, Shinjo S K. Insulin resistance is increased in adult patients with dermatomyositis [DB/OL]. (2018-10-22) [2020-01-02]. https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2358-04292018000100302&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
- [21] Arnardottir S, Alexanderson H, Lundberg I E, et al. Sporadic inclusion body myositis: pilot study on the effects of a home exercise program on muscle function, histopathology and inflammatory reaction[J]. *J Rehabil Med*, 2003, 35(1): 31-35.
- [22] Alexanderson H, Munters L A, Dastmalchi M, et al. Resistive home exercise in patients with recent-onset polymyositis and dermatomyositis — a randomized controlled single-blinded study with a 2-year followup[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(6): 1124-1132.
- [23] Varjú C, Pethő E, Kutas R, et al. The effect of physical exercise following acute disease exacerbation in patients with dermato/polymyositis[J]. *Clin Rehabil*, 2003, 17 (1): 83-87.
- [24] Tiffreau V, Rannou F, Kopciuch F, et al. Postrehabilitation functional improvements in patients with inflammatory myopathies: the results of a randomized controlled trial[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 98 (2): 227-234.
- [25] Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, et al. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis[J]. *Arthritis Care Res*, 2007, 57(5): 768-777.
- [26] Jørgensen A N, Aagaard P, Frandsen U, et al. Blood-flow restricted resistance training in patients with sporadic inclusion body myositis: a randomized controlled trial[J]. *Scand J Rheumatol*, 2018, 47(5): 400-409.
- [27] Heikkilä S, Viitanen J V, Kautiainen H, et al. Rehabilitation in myositis: preliminary study[J]. *Physiotherapy*, 2001, 87(6): 301-309.
- [28] Riisager M, Mathiesen P R, Vissing J, et al. Aerobic training in persons who have recovered from juvenile dermatomyositis[J]. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23(12): 962-968.
- [29] Johnson L G, Collier K E, Edwards D J, et al. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis[J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2009, 10(4): 178-184.
- [30] Wiesinger G F, Quittan M, Aringer M, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme [J]. *Br J Rheumatol*, 1998, 37(2): 196-200.
- [31] Omori C H, Silva C A A, Sallum A M E, et al. Exercise training in juvenile dermatomyositis[J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(8): 1186-1194.
- [32] Malin R, Marie-Louise S, Yvonne A, et al. Hand exercise intervention in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study[J]. *Musculoskeletal Care*, 2014, 12(3): 160-172.
- [33] Mattar M A, Gualano B, Perandini L A, et al. Safety and possible effects of low-intensity resistance training associated with partial blood flow restriction in polymyositis and dermatomyositis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(1): 473-475.
- [34] Habers G E G, Joyce Bos G J F, van Royen-Kerkhof A, et al. Muscles in motion: a randomized controlled trial on the feasibility, safety and efficacy of an exercise training programme in children and adolescents with juvenile dermatomyositis[J]. *Rheumatology (United Kingdom)*, 2016, 55(7): 1251-1262.