

## 重度和极重度 COPD 患者急性加重后早期院内肺康复的效果

王鑫<sup>1)</sup>, 郝志芳<sup>1)</sup>, 李莉<sup>1)</sup>, 宋适恒<sup>2)</sup>, 龙雪娟<sup>1)</sup>, 李宁<sup>1)</sup>

(1) 河北省胸科医院; 2) 河北医科大学第一附属医院, 河北石家庄 050000)

**[摘要]** **目的** 观察重度和极重度 COPD 患者急性加重期院内早期应用以无创正压通气 (NPPV) 下运动锻炼为基础的肺康复 (pulmonary rehabilitation, PR) 后的疗效. **方法** 将 2010 年 7 月至 2012 年 6 月因急性加重 (acute exacerbation of COPD, AECOPD) 住院治疗的 67 名重度和极重度 COPD 患者随机分成单纯药物治疗组 (非 PR 组) 和药物治疗联合 PR 组 (PR 组); PR 组除常规药物治疗外, 早期院内 NPPV 下的运动锻炼, 每天 1~2 次、每次 10~15 min, 共 5~7 d; 比较 2 组患者住院期间转入 ICU 的比例以及肺康复前后 6 min 步行距离 (six-minute walk distance, 6MWD) 和 6MWD 后的 Brog 评分. **结果** (1) 住院期间非 PR 组转入 ICU 的比例 (25.7%) 明显高于 PR 组 (9.3%), ( $P < 0.05$ ). (2) 2 组患者出院时的 6MWD (PR 组和 PR 组分别为 248.1 m 和 260.5 m,  $P > 0.05$ ) 无差异. PR 组出院时 6MWD 后 Brog 评分低于非 PR 组 (非 PR 组和 PR 组分别为 5.3 和 3.3,  $P > 0.05$ ). (3) 出院时 2 组患者 6MWD 的变化值 (非 PR 组和 PR 组分别为 27.5 m 和 26.2 m) 均小于最小临床显著差异值 (54 米) ( $P < 0.05$ ), 但 PR 组出院时 6MWD 后 Brog 评分的变化值 (3.7) 要大于非 PR 组 (1.3),  $P < 0.05$ . **结论** 重度和极重度 COPD 患者急性加重期院内早期肺康复是可行的, 且短期肺康复治疗虽不能改善患者的运动能力, 但可降低患者的呼吸困难程度.

**[关键词]** 肺康复; 慢性阻塞性肺疾病; 慢性阻塞性肺病急性加重; 无创正压通气; 运动锻炼

**[中图分类号]** R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2013) 01-0071-05

## Effects of Early Inpatient Pulmonary Rehabilitation during Acute Exacerbation of Severe and Very Severe COPD

WANG Xin<sup>1)</sup>, HAO Zhi-fang<sup>1)</sup>, LI Li<sup>1)</sup>, SONG Shi-heng<sup>2)</sup>, LONG Xue-juan<sup>1)</sup>, LI Ning<sup>1)</sup>

(1) Dept. of Respiratory Disease, Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang Hebei 050041; 2) The First Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei 050000, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical effects of early inpatient pulmonary rehabilitation (PR) program based on simultaneous exercise training and non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) during acute exacerbation of severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Sixty-seven patients, hospitalized because of acute exacerbation of COPD (AECOPD) from July 2010 to June 2012, with severe (GOLD stage III) or very severe (GOLD stage IV) COPD were randomly distributed into 2 groups: one group (non-PR group) performing pharmacotherapy alone and the other group (PR group) performing PR combined with pharmacotherapy. In addition to conventional pharmacotherapy, the PR group executed simultaneously exercise training and NPPV 10-15 minutes every time, twice-thrice per day for 5-7 days. The pro-post changes in six-minute walk distance (6MWD) test, Brog score and the percentage of patients admitted to intensive care unit in the duration of hospital stay were compared. **Results** Compared with the PR group, the percentage of patients admitted to intensive care unit in the duration of hospital stay (25.7% vs 9.3%,  $P < 0.05$ ) was higher in the non-PR group. On the discharge no differences were found between two groups in 6MWD (248.1m

**[基金项目]** 河北省医学科学研究重点研究计划资助项目 (20110021)

**[作者简介]** 王鑫 (1978~), 男, 甘肃武威市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事重症医学和呼吸病临床工作.

**[通讯作者]** 郝志芳. E-mail: haozhifanghao2009@163.com

vs 260.5m,  $P > 0.05$ ), while post-6MWD Brog score of the PR group was lower than the non-PR group (3.3 vs 5.3,  $P < 0.05$ ). Absolute changes of the all two groups in 6MWD (27.5 m and 26.2m, respectively) were significantly lower than the minimum clinically significant difference (54 m) ( $P < 0.05$ ). Absolute changes of the PR groups in post-6MWD Brog score (3.7) were higher than the minimum clinically significant difference (1) ( $P < 0.05$ ), but the non-PR group (1.3) was not ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Early inpatient PR during acute exacerbation of severe (GOLD stage III) or very severe (GOLD stage IV) COPD is feasible. Although the short-term inpatient PR can not improve exercise tolerance, it can ameliorate the severity of dyspnoea in the patients.

**[Key words]** Pulmonary rehabilitation; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation of COPD; Noninvasive positive pressure ventilation; Exercise training

急性发作是 COPD 患者功能丧失和健康相关生活质量下降, 甚至死亡的一个重要原因。COPD 患者急性发作后肺功能的恢复缓慢, 即使有最佳的药物治疗, 要恢复到执行日常身体活动的基线水平也需要相当长的时间, 而且其中 25% 患者的峰流速在 3 个月后仍不能恢复。此外, 他们的活动能力也很难恢复到急性加重前的水平<sup>[1]</sup>。长期以来, PR 被认为是对稳定期 COPD 患者的一种有效的非药物治疗手段, 但针对急性加重后或急性加重期间肺康复效果的相关研究却为数不多。一项针对 AECOPD 患者出院后早期院外肺康复的小样本研究显示, AECOPD 患者出院后缺乏肺康复治疗可导致身体功能持续恶化<sup>[2]</sup>。仅仅到近期才有文献证实 COPD 患者急性加重早期肺康复是可行的、是有效的。Clini EM 等<sup>[3]</sup>通过回顾性队列研究了 1 826 例 AECOPD 患者行早期肺康复(缓解后 10 d 天内进行)的可行性和效果, 发现不论患者呼吸困难严重程度如何, AECOPD 患者低强度的早期肺康复都是可行的, 且明显提高患者的运动耐力。Murphy N 等<sup>[4]</sup>通过前瞻性对照研究了 31 例 AECOPD 患者行早期肺康复(出院当天进行, 为期 6 周)的效果, 发现行早期肺康复的 AECOPD 患者运动耐力、生活质量、呼吸困难症状均有明显改善, 因而提出在 COPD 急性加重缓解后应尽可能早地实行肺康复。然而, 目前临床上大多数的肺康复项目仅仅应用于至少两个月内没有急性加重的稳定期患者, 许多患者因为反复的急性加重而没有能从肺康复中受益。此外, 因为我国 COPD 患者的肺康复治疗还处于起步阶段, 大部分医院并没有系统的肺康复硬件设施, 医生和患者对肺康复的认识程度也很差, 所以肺康复治疗的依存性极差, 尤其是重度和极重度 COPD 患者。因此, 为了能让更多的重度和极重度 COPD 患者能从肺康复中更受益, 探讨适用于我国现阶段医疗卫生水平, 可以推广应用的针对重度和极重度 COPD 患者的肺康复方案就显得尤为重要。急性加重是影响这部分患

者院外坚持肺康复治疗的一个重要因素, 笔者提出针对重度和极重度 COPD 患者急性加重期间早期院内进行无创正压通气联合低强度运动锻炼的肺康复方案。本文就其安全性、可行性和疗效进行探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 实验对象** 为 2010 年 7 月至 2012 年 6 月因 AECOPD 在河北省胸科医院呼吸内科住院治疗的患者(见表 1)。所有患者住院期间均接受合理的药物治疗方案(包括氧疗、必要的抗感染治疗、联合吸入糖皮质激素和长效  $\beta_2$  受体激动剂、吸入抗胆碱药和口服甲基黄嘌呤药物等)。

**1.1.2 入选标准** (1) 符合中华医学会呼吸病学分会 COPD 诊治指南<sup>[5]</sup>的诊断标准; (2) 患者不合并如支气管哮喘和限制性肺病的其它肺病; (3) 按肺功能分级, 入选患者 COPD 严重程度均为重度和极重度(标准按 2007 年中华医学会呼吸病学分会 COPD 诊治指南修订版<sup>[5]</sup>); (4) 急性发作按 2007 年中华医学会呼吸病学分会 COPD 诊治指南修订版<sup>[5]</sup>中 AECOPD 的标准诊断; (5) 患者存在慢性 II 型呼吸衰竭; (6) 以前未进行过系统的 PR; (7) 无 NPPV 应用的禁忌症; (8) 排除存在 6 min 步行试验绝对禁忌症和相对禁忌症的患者。6 min 步行试验绝对禁忌症包括 1 月内有不稳定性心绞痛或心肌梗死。相对禁忌症包括静息状态心率超过 120 次/min, 收缩压超过 180 mmHg (1 mmHg = kPa), 舒张压超过 100 mmHg。 (9) 排除在 6 min 步行试验过程中出现胸痛、不能耐受的呼吸困难、下肢痉挛、走路摇晃、明显出汗或面色苍白或灰白的患者。

### 1.2 方法

随机地将 COPD 患者分成单纯药物治疗组和 PR 组, 对比 2 组患者出院时的运动能力和呼吸困

难感受, 对比两组患者中因急性呼吸衰竭加重而转入 ICU 人数所占的比例. PR 组除了常规的药物治外, 入院后立即给予 NPPV. 具体 PR 方案: (1) 存在呼吸道感染的 AECOPD 患者, 一旦黄痰转白和外周白细胞数正常, 即开始运动康复; 没有明确呼吸道感染者, 经全身应用激素后, 气促好转的第 2 天开始; (2) 运动锻炼均在 NPPV (氧流量 5 L/min) 辅助下进行, 每次运动康复前均进行参数的滴定, 确定患者最适的压力参数; (3) 运动时间: 每日 1~2 次, 每次 10~15 min, 共 5~7 d; (4) 运动强度: 从扶床站立、原地踏步到踏板运动等低强度运动锻炼; (5) 吸入支气管扩张剂: 每次运动康复前, 氧源雾化吸入异丙托溴胺 (500  $\mu\text{g}$ ) 雾化液和硫酸沙丁胺醇雾化液 (2.5 mg); (6) NPPV 的设置: 通气模式为 PSV+PEEP, 根据患者的舒适感设置压力支持和外源性呼气末正压 (PEEP) 的水平; 无创呼吸机的型号和连接方式: 采用 VPAP III (AUS, Resmed Co.)、VPAP III ST (AUS, Resmed Co.) 或 BiPAP S/T (USA, Philips Respironic Co.), 并经鼻罩或鼻面罩连接; (7) 心理教育: 帮助患者建立进一步治疗的信心, 反复强调 NPPV 和 PR 的重要性, 并明确具体实施方法; (8) 每次运动锻炼均在相关医务人员指导、监护下完成.

观察指标: 运动能力通过 6 min 步行距离 (six-minute walk distance, 6MWD) 试验<sup>[6]</sup>评价. 6 min 步行实验是一种公认的评价运动能力的方法, 最近也用数学模型得到了证实. 一般认为, +54 m 是 6MWD 变化值的最小临床显著差异值<sup>[9,10]</sup>, 也就是说与基础值相比, 6MWD 超过最少 54M 才被认为运动耐力有明显的提高. 分别在患者入院 24 h 内和出院前 24 h 内行 6MWD. 具体实施方法依据 2002 年美国胸科协会发表的 6MWD 临床指南<sup>[6]</sup>.

呼吸困难的的评价是肺康复效果评价中十分重要的一项, 其循证医学推荐等级为 A 级<sup>[7]</sup>. 患者入院

时和出院时 6MWD 试验后呼吸困难程度的评价用 Brog 评分 (10 分制) 来评价, 变化大于 1 分被认为有临床意义.

还需观察 2 组患者中因病情加重而转入 ICU 行经口气管插管接呼吸机辅助通气的人所占的比例. AECOPD 患者行经口气管插管接呼吸机辅助通气的指征依据 2007 年中华医学会重症医学分会的慢性阻塞性肺疾病急性发作患者机械通气指南<sup>[8]</sup>.

### 1.3 统计学处理

所有统计学处理均采用 SPSS 软件包完成. 检测数据用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 均数比较应用  $t$  检验 (One-Sample T Test 和 Independent-Sample T Test), 率的比较用  $\chi^2$  检验.  $P < 0.05$  为有统计学意义.

## 2 结果

在 2010 年 7 月到 2012 年 6 月的 24 月里, 符合实验入选标准的 COPD 患者 67 例, 药物治疗联合 PR 组 (PR 组) 32 人 (男 22 人, 女 10 人), 单纯药物治疗组 (非 PR 组) 35 人 (男 27 人, 女 8 人). 2 组患者在年龄、身体体重指数 (body mass index, BMI)、FEV1 占预计值的百分比和入院时的 PaCO<sub>2</sub>、6MWD、6MWD 试验后的 Brog 评分均无统计学差异, 见表 1、表 2.

住院期间非 PR 组有 9 人转入 ICU, 占该组总人数的 25.7%, 其中 1 人死亡, 而 PR 组有 3 人转入 ICU, 占该组总人数的 9.3%, 无死亡. 2 者比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ).

2 组患者出院时的 6MWD 无差异, 且肺康复前后 6MWD 的变化值均小于 54 m 的最小临床显著差异值. 出院时, PR 组 6MWD 试验后 Brog 评分较前改善 ( $P < 0.05$ ), 而非 PR 组无改善 ( $P > 0.05$ ). 出院时, PR 组 6MWD 试验后 Brog 评分的变化值大于最小临床显著差异值 ( $P < 0.05$ ), 而非 PR 组的 Brog 评分的变化值无统计学意义.

表 1 单纯药物治疗和药物治疗联合 PR 组的一般资料的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of general data of patients between non-PR group and PR group ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	非 PR 组 (n = 35)	PR 组 (n = 32)
年龄 (岁)	66.5 $\pm$ 4.7	64.8 $\pm$ 5.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1 $\pm$ 3.3	23.5 $\pm$ 2.7
FEV1 占预计值的百分比	39.5 $\pm$ 6.4	35.8 $\pm$ 7.5
入院时 PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	54.2 $\pm$ 11.4	52.9 $\pm$ 15.3

表 2 肺康复后结果对比 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Comparison of the outcome after pulmonary rehabilitation between non-PR group and PR group ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	非 PR 组 (n = 34)			PR 组 (n = 32)		
	基础值	出院时	变化值	基础值	出院时	变化值
6MWD (m)	219.8 ± 57.7	248.1 ± 46.3	27.5 ± 22.12	230.3 ± 39.4	260.5 ± 45.7	26.2 ± 25.8
Brog 评分	6.7 ± 2.1	5.3 ± 1.8	1.3 ± 1.2	7.1 ± 1.4	3.3 ± 1.2*	3.7 ± 1.5 <sup>△</sup>

与非 PR 组出院时比较, \* $P < 0.05$ ; PR 组出院时 6MWD 后 Brog 评分的变化值大于最小临床显著差异值 (即 1), <sup>△</sup> $P < 0.05$ .

### 3 讨论

急性发作在 COPD 的病程发展中是一个十分重要的促进因素, 相对于稳定期 COPD 患者来说, AECOPD 患者的身体状况更差, 再住院的风险更高. 在缺少肺康复治疗的情况下, 住院 AECOPD 患者的身体状况会持续恶化, 因此, 为防止功能进一步的丧失和病情的恶化, 在急性加重期间早期进行肺康复是一个合理的选择. 然而, 对于我们研究中涉及的重度或极重度 COPD 患者来说, 他们大多在急性加重期稍活动即出现明显的呼吸困难, 且急性加重后肺功能、运动能力等恢复缓慢, 严重影响院外肺康复的依从性, 故为提高这类患者 PR 的疗效和依从性, 我们提出对这类患者在急性加重期间尽早给予 NPPV 下低强度运动锻炼的肺康复方案. NPPV 既能降低患者的呼吸功、增加通气量, 从而减缓呼吸肌疲劳和改善运动耐力, 又能提供外源性呼气末正压 (PEEP), 减轻运动过程中的高充气, 提高运动强度, 是 PR 中的一项十分有效的辅助干预措施<sup>[1]</sup>.

本研究结果显示, 对于急性加重后住院的重度和极重度 COPD 患者来说, 在急性加重期间尽早进行肺康复是可行和安全的. 肺康复组中仅仅有 3 人因病情加重转入 ICU 而中断肺康复治疗, 而且他们转出 ICU 后, 依旧进行了至少 5 d (2 次/d, 共 10 次) 的院内肺康复治疗. 肺康复组的高依从性与 NPPV 的应用密切相关. 重度和极重度 COPD 患者急性加重后, 肺功能明显下降, 运动能力极差, 而 NPPV 可以改善通气、缓解呼吸肌疲劳, 使这类患者能在急性加重期间尽早进行运动锻炼.

本研究结果显示, 2 组患者在出院时的 6MWD 并无统计学差异, 变化值小于 54 m 的最小临床显著差异值. 院外 COPD 患者 PR 后 6MWD 54 m 以上的增加已经被公认为最小临床显著差异值<sup>[9]</sup>. 此外, 6 min 步行距离超过 350 m 的 COPD 患者生存期可能更长<sup>[12]</sup>、生活质量可能更好<sup>[13]</sup>. 然而, 本研究中 2 组患者的 6MWD 基本都小于 350 m, 因

此, 对于急性发作的重度和极重度 COPD 患者来说, 将 PR 后 6MWD 54 m 以上的增加定为最小临床显著差异值是否合适, 仍需进一步探讨. 在一项荟萃分析中, Puhan 等<sup>[13]</sup>对功能障碍相对严重的 COPD 患者 6MWD 变化值的意义进行了深入的讨论. 他们发现, 对于这部分患者来说, 35 m 的 6MWD 变化值应该被定为最小临床显著差异值. 此外, 他们还建议应该将相对于基线水平 10% 的变化定为 6MWD 的变化有临床意义. 尽管如此, 笔者研究中两组患者出院时 6MWD 的变化值也都小于 35 m, 这可能与我们的院内肺康复活动次数较少有关. 笔者研究中肺康复组患者的院内肺康复活动次数在 12 次左右, 而肺康复活动次数小于 15 次可能会影响肺康复期间的运动锻炼的有效性<sup>[14]</sup>. 此外, 两组患者出院时运动能力无差异也可能与我们肺康复方案中运动锻炼的强度低有关. 肺康复的效果与运动锻炼的强度密切相关. 对 COPD 患者来说, 高强度和低强度 (最大运动耐量的 60% ~ 80%) 的运动锻炼均有效, 但高强度运动锻炼的疗效更佳<sup>[15]</sup>. 高强度的运动锻炼可使肌肉中的氧化酶增加, 生理学反应明显改善, 运动能力明显提高, 所以获益更多. 然而, 事实上对急性加重的重度和极重度 COPD 患者来说, 检测最大运动耐量基本是不可能的, 而且对这类病人设置高的运动锻炼强度是不现实的, 也是不安全的. 运动状态下, COPD 患者通气量需求增大, 呼吸肌做功增加, 很容易出现疲劳, 而运动过程中的同时进行 NPPV, 可增加分钟通气量、减少呼吸做功、有效缓解呼吸肌疲劳, 从而减轻运动时的气短症状, 延长运动时间, 增加运动耐量. Barakat S 等研究发现在稳定期重度 COPD 患者中, 短期应用经鼻 NPPV 可以提高患者的运动锻炼的强度<sup>[16]</sup>. 因此, 为了提高可行性和安全性, 针对重度和极重度 COPD 患者笔者提出了 NPPV 联合低强度运动锻炼的肺康复方案. 虽然 Clini 的研究显示 AECOPD 患者低强度的早期肺康复可明显提高患者的运动耐力<sup>[3]</sup>, 但与他们的研究相比, 笔者的研究中受试者

多数合并慢性 II 型呼吸衰竭、肺功能更差、运动锻炼的强度更低, 而这些均可能是两组患者运动能力无改善的原因. 对于急性加重的重度和极重度 COPD 患者来说, 作者的院内肺康复方案虽然可能会提高他们肺康复治疗的依存性, 但短期内并不能改善他们的运动能力. 作者需要进一步调整肺康复方案, 如增加院内肺康复活动次数、加大运动锻炼的运动强度等.

虽然, 本研究中 2 组患者出院时的 6MWD 无差异, 但 6MWD 后的呼吸困难程度却有不同. 肺康复组患者 6MWD 后的呼吸困难程度较前减轻.

目前, AECOPD 期间或 AECOPD 后肺康复相关研究中肺康复的持续时间均在 3 个月左右<sup>[3,4]</sup>. 虽然, 这些研究中肺康复组患者在肺康复结束时的呼吸困难程度均较前减轻, 但还不清楚肺康复方案能否在短期内改善患者的呼吸困难程度. 短期内呼吸困难的改善, 对运动功能严重丧失、生活质量严重下降的重度和极重度 COPD 患者能否进行院外肺康复治疗意义重大. 尽管作者研究中肺康复组呼吸困难程度的改善可能得益于 NPPV, 但对这部分患者来说, 重建对 COPD 治疗的信心, 从而提高下一步院外肺康复治疗的依存性更重要.

重度和极重度 COPD 患者急性发作后早期进行无创通气联合低运动强度的肺康复方案是可行的和安全的. 短期的肺康复治疗不能改善患者的活动能力, 可以降低患者的呼吸困难程度, 为下一步长期院外肺康复的顺利进行奠定良好的基础.

#### [参考文献]

- [1] SEEMUNGAL T A, DONALDSON G C, BHOWMIK A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161: 1 608 - 1 613.
- [2] MAN WDC, POLKEY M I, DONALDSON N, et al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study [J]. *Br Med J*, 2004, 329: 1 209 - 1 213.
- [3] CLINI E M, CRISAFULLI E, COSTI S, et al. Effects of early inpatient rehabilitation after acute exacerbation of COPD [J]. *Respir Med*, 2009, 103(10): 1 526 - 1 531.
- [4] MURPHY N, BELL C, COSTELLO R W. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation [J]. *Respir Med*, 2005, 99: 1297 - 1302.
- [5] 2007年中华医学会呼吸病学分会COPD诊治指南修订版[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 31 - 42.
- [6] American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 111 - 117.
- [7] ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation [J]. *Chest*, 1997, 112: 1 363 - 1 396.
- [8] 慢性阻塞性肺疾病急性发作患者机械通气指南[J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(9): 513 - 518.
- [9] REDELMEIER D A, BAYOUMI A M, GOLDSTEIN R S, et al. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155: 1 278 - 1 782.
- [10] CASABURI R, ZUWALLACK R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1 329 - 1 335.
- [11] AMBROSINO N, STRAMBI S. New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Respir J*, 2004, 24: 313 - 322.
- [12] OGA T, NISHIMURA K, TSUKINO M, et al. Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years [J]. *Chest*, 2005, 128: 62 - 69.
- [13] PUHAN M A, MADOR M J, HELD U, et al. Schunemann HJ. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD [J]. *Eur Respir J*, 2008, 32: 637 - 643.
- [14] CASABURI R, ZUWALLACK R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1 329 - 1 335.
- [15] NICI L, DONNER C, WOUTERS E. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173: 1 390 - 1 413.
- [16] BARAKAT S, MICHELE G, NESME P, et al. Effect of a noninvasive ventilatory support during exercise of a program in pulmonary rehabilitation in patients with COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2007, 2(4): 585 - 591.

(2012 - 12 - 01 收稿)