

· 述 评 ·

心肺运动试验在肺动脉高压的应用进展

柳志红

(中国医学科学院北京协和医学院阜外医院心内科, 国家心血管病中心心血管疾病重点实验)

【摘要】心肺运动试验(CPET)能够对休息、运动以及恢复过程中的气体交换进行分析,同步评估心血管系统和呼吸系统对同一运动应激的反应情况。这些数据经过计算机系统的处理,并与运动过程中的心率、血压、功率、心电图结果和症状进行综合分析,可以提供全面的运动耐受性和运动反应的数据,如与成像技术联合应用,可以提供更多的诊断信息,已被安全地用于心肺血管病患者。本文重点讨论近年CPET在肺动脉高压早期诊断和预后评估的应用进展。

【关键词】心肺运动试验;肺动脉高压;临床应用

【中图分类号】 R543.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.03.037

Progress in the application of cardiopulmonary exercise testing in pulmonary hypertension

LIU Zhi-Hong

(Center for Pulmonary Vascular Disease, National Center for Cardiovascular Diseases, Department of Cardiology, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Cardiopulmonary exercise testing (CPET) allows for the analysis of gas exchange at rest, during exercise, and during recovery. These data can be readily integrated with standard variables measured during exercise testing, including heart rate, blood pressure, work rate, electrocardiography findings, and symptoms, to provide a comprehensive assessment of exercise tolerance and exercise responses. CPET can even be performed with adjunctive imaging modalities for additional diagnostic assessment. This paper focused on the progress in the application of CPET in the early diagnosis and prognostic evaluation of pulmonary hypertension.

【Key words】 cardiopulmonary exercise testing; pulmonary hypertension; clinical application

This work was supported by the Basic Scientific Research Expenses of Central Public Welfare Research Institute (2010F11).

Corresponding author: LIU Zhi-Hong, E-mail: liuzhihong@fuwai.com

现代运动心肺系统(即心肺运动试验, cardiopulmonary exercise testing, CPET)已得到广泛应用,并在处理复杂的心血管和肺部疾病时,有助于临床医师获取除标准心电图负荷试验所提供信息之外的大量独特而有价值的临床信息,包括:早期诊断,损伤与残疾程度评估;评价有无卵圆孔开放和右向左分流;疗效评价;预后评估;心、肺或心肺联合移植患者的筛查;以及制定患者康复运动处方等。也正是这些越来越多的显示其临床价值的证据促使美国心脏协会和欧洲心血管疾病预防与康复协会近年组织该领域的专家先后出台了相关的

“心肺运动试验科学声明^[1,2]。

近年来CPET的临床应用在国内也越来越受到重视,并逐渐开展起来。本期刊登的沈玉芹等“无氧代谢阈值在我国慢性心力衰竭纽约心功能Ⅰ~Ⅲ患者心功能定量分级中的作用”以及“峰值氧耗量和无氧代谢阈值对慢性心力衰竭患者预后的预测价值”探讨了CPET在慢性心力衰竭患者心功能分级及预后评估中的作用。罗勤等“老年慢性左心衰竭与右心衰竭患者心肺运动试验特点比较”发现与左心疾病所致左心衰竭患者相比,即使是相似的NYHA心功能分级,右心衰竭患者运动状态下的心肺功能

收稿日期: 2015-03-15

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费(2010F11)

通信作者: 柳志红, E-mail: liuzhihong@fuwai.com

更差, 分钟通气量/二氧化碳排出量斜率 (minute ventilation volume/ CO_2 production slope, VE/VCO_2 slope) 更高。奚群英等“老年慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者的心肺运动试验研究”发现, 老年患者具有与青年人不同的特殊的CPET表现; 而“心肺运动试验在评估慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者靶向药物治疗效果中的作用”一文提示CPET能较传统方法更好地评价药物疗效。这些研究获得了国人的数据, 是一个良好的开端。本文重点讨论近年CPET在肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 早期诊断和预后评估的应用进展。

1 PH的早期诊断及筛查

Holverda等^[3]回顾性分析了25例已接受右心导管检查的慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者的CPET数据。结果发现, 25例患者中10例存在PH [平均肺动脉压 = (33 ± 7) mmHg], 其余15例患者肺动脉平均肺动脉压 < 25 (18 ± 3) mmHg。COPD合并有PH的患者最低点 VE/VCO_2 、 VE/VCO_2 slope明显高于无PH的患者, 而静息和运动时脉搏血氧饱和度明显降低 (但此值在两组重叠较大)。说明COPD合并PH的患者通气效率显著下降, 而休息和运动时脉搏血氧饱和度的进一步下降同样提示COPD患者合并有PH。

PH常常出现在特发性肺纤维化的晚期, 预示着预后不良。van der Plas等^[4]从肺间质疾病数据库中连续选取2周内完成CPET和超声心动图检查的患者38例, 分析相关数据。发现11例患者 (29%) 肺动脉收缩压 (≥ 40 mmHg) 升高。所有非侵入性的CPET参数中只有无氧阈 (anaerobic threshold, AT) 时的 VE/VCO_2 在有或无PH患者中显著不同。 VE/VCO_2 ROC曲线下面积0.77 (95% CI: 0.569~0.970; $P = 0.026$), 预测肺动脉收缩压 ≥ 40 mmHg的截止值 > 45.0 。与 $\text{VE}/\text{VCO}_2 \leq 45.0$ 相比, $\text{VE}/\text{VCO}_2 > 45$ 的患者生存率明显下降 ($P = 0.001$)。相反, 肺动脉收缩压并不能预测生存。说明 VE/VCO_2 升高是早期检测肺血管损伤的一种潜在有用的非侵入性的标记, 因此, 可以更准确地用于特发性肺纤维化患者的预后评估。Armstrong等^[5]也进行了类似的研究, 回顾性分析了接受肺移植手术的特发性肺纤维化患者的CPET数据。结果显示, 存在PH的特发性肺纤维化患者在某一运动水平呼气末二氧化碳分压 (end-tidal carbon dioxide tension, PetCO_2) 和 P_ECO_2 显著降低, 且 $\text{P}_E\text{CO}_2/\text{PetCO}_2$ 具有与众不同的活动模式, 从而能够

鉴别特发性肺纤维化患者是否合并有PH。

肺血管病变及其所致的PH是系统性硬化症晚期严重并发症。Dumitrescu等^[6]入选30例临床无明显肺血管疾病的系统性硬化症的患者进行了前瞻性研究。对静息肺功能和运动气体交换进行了评估, 包括峰值氧耗量 (peak oxygen consumption, peak VO_2), AT, 氧脉搏, 运动呼吸储备和通气灌注不匹配的参数, 即抬高的 VE/VCO_2 和AT时降低的 PetCO_2 。结果发现16例患者气体交换模式异常, 具有特殊的心肺疾病生理变化, 即11例患者符合肺血管病, 5例为左心室功能障碍。尽管两组 VO_2 @AT和peak VO_2 都较低, 但AT时更高的 VE/VCO_2 以及运动早期 PetCO_2 的降低可以将肺血管病变从左心室功能障碍中识别出来。说明CPET有助于系统性硬化症患者早期鉴别和检测出肺血管病变。

Held等^[7]对比观察了42例确诊的慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 患者和51例正常对照, 结果, VE/VCO_2 slope, $\text{P}(\text{A-a})\text{O}_2$, AT时 PetCO_2 和呼气末与毛细血管血二氧化碳分压差 [$\text{P}(\text{c-ET})\text{CO}_2$] 存在明显差异 ($P < 0.001$)。 $\text{P}(\text{c-ET})\text{CO}_2$ 敏感度 (85.7%) 和特异度 (88.2%) 最高。结合 VE/VCO_2 slope, $\text{P}(\text{A-a})\text{O}_2$, $\text{P}(\text{c-ET})\text{CO}_2$ 和 PetCO_2 (CPET 4参数评分, 4-P-CPET) 经交叉验证后敏感度和特异度可达到83.3%和92.2%。42例PH患者中, 超声鉴别出29例 (69%) 存在PH, 13例 (31%) 未检出。未检出的13例患者中12例 (92%) 经CPET评分确诊。得出结论: 对疑诊CTEPH、但超声心动图肺动脉压正常的患者, CPET是一种有用的非侵入性的诊断工具。4-P-CPET评分具有高敏感性, 且特异度最高。

McCabe等^[8]观察了肺栓塞发生后出现CTEPH和遗留有肺栓塞但无PH患者各15例, 接受右心导管和CPET检查。将运动参数与10例正常对照进行比较, 分析其预测CTEPH的价值。发现慢性肺栓塞无PH和CTEPH组峰值生理死腔通气与潮气量比值 (physiologic dead space fraction, VD/VT) [$(34.5 \pm 11.4)\%$ vs $(50.8 \pm 6.6)\%$] 和肺泡动脉氧差 [(29 ± 16) vs (46 ± 12) mmHg] 具有明显差异 (均 $P < 0.001$)。静息时通气效率与正常对照明显不同。单因素和多因素分析, 峰值 VD/VT 能预测CTEPH诊断 (ROC曲线下面积 > 0.88 , $0.67 \sim 0.97$)。

奚群英等^[9]通过对比观察经肺血管增强CT扫描、肺灌注显像等确诊的CTEPH、慢性肺栓塞 (不伴PH), 肺栓塞经治疗血栓完全消失以及正常对照组患者的CPET、超声、右心导管等资料。结果发现,

最低点 VE/VCO_2 是鉴别PH最敏感的CPET指标。logistic回归分析显示,最低点 $VE/VCO_2 \geq 34.35L/min$ 是CTEPH最好的预测因子(OR 159.0, 95% CI 36.0~702.3; $P < 0.001$)。

Schwaiblmair等^[10]对53(女37,男16)例(67.1 ± 1.7)岁临界性PH(静息mPAP 21~24mmHg)患者行CPET及静息和握力测试中右心导管检查,试图了解CPET是否有助于运动诱发的PH的诊断。结果发现,运动诱发的平均肺动脉压 $\geq 35mmHg$ 患者24例(A组),平均肺动脉压 $< 35mmHg$ 患者29例(B组),A组需氧能力较低[(5.2 ± 1.2) vs (19.7 ± 1.2) mL/(min·kg); $P = 0.02$],AT时氧通气当量较高[(34.3 ± 1.5) vs (29.9 ± 1.1); $P = 0.02$],平均肺泡动脉血氧分压差增宽[(37.8 ± 3.0) vs (26.8 ± 2.4) mmHg; $P = 0.007$],平均功能死腔通气升高[(29.5 ± 2.7)% vs (21.2 ± 1.7)%; $P = 0.008$],以及峰值时平均动脉-呼气末二氧化碳梯度增大[(3.7 ± 0.9) vs (0.4 ± 0.8) mmHg; $P = 0.007$]。结论认为临界性PH患者通气效率降低(由于通气灌注不匹配)。CPET能够识别临界性PH,可能有助于PH的早期诊断。

2 预后评估

CPET是定量评估患者运动耐力的最佳选择,可以客观地量化从外呼吸到内呼吸各个环节的工作能力。PH患者典型的CPET表现是peak VO_2 、峰值氧脉搏、 $VO_2@AT$ 显著下降,和 VE/VCO_2 slope、VD/VT明显上升^[11]。

Groepenhoff等^[12]探讨了PH患者治疗前后运动参数变化值与生存的关系。65(女50)例特发性PH患者[年龄(45 ± 2)岁]测定基线CPET参数和6min步行距离(6min walk distance, 6MWD)。治疗13个月后43例患者复查上述指标。34例患者基线和治疗后测定心功能、右室射血分数(right ventricular ejection fraction, RVEF),并将其变化值与运动参数变化值进行比较。平均随访时间自第2次CPET后53个月(4~111个月)。结果显示,存活者peak VO_2 的变化明显大于非存活者,且与RVEF的改变显著相关。从基线到研究结束时,2例患者接受了肺移植,19例死亡。生存分析显示,基线6MWD($P < 0.0001$),最大心率($P < 0.0001$)和 VE/VCO_2 slope($P \leq 0.05$)是生存的重要预测因子,而基线氧耗量和氧脉搏没有预测价值。治疗后6MWD($P < 0.01$)、最大心率($P < 0.05$)、氧耗量($P < 0.001$)和氧脉搏($P < 0.05$)相关变化值能够预测生存,而 VE/VCO_2 slope变化值

却不能。说明具有预后意义的基线时的运动变量在治疗后保留了其预后相关性。然而,当考虑治疗引起的运动参数的变化时,一组不同的变量提供了预后信息。

Schwaiblmair等^[13]连续入选116例PH患者[年龄(64 ± 1)岁, mPAP(35 ± 1) mmHg],接受CPET和右心导管检查,随访24个月。比较了存活者($n = 87$)与非存活者($n = 29$)CPET的基线特征。发现2组间氧通气当量[(42.1 ± 2.1) vs (56.9 ± 2.6)]和 VE/VCO_2 [(47.5 ± 2.2) vs (64.4 ± 2.3)]存在显著差异($P \leq 0.005$)。在随后的24个月,死亡风险增加倍数在peak $VO_2 \leq 10.4ml/(min \cdot kg)$ 者为1.5倍, $VE/VCO_2 \geq 55$ 者为7.8倍,肺泡-动脉氧分压差 $\geq 55mmHg$ 为2.9倍, VE/VCO_2 slope ≥ 60 为5.8倍。鉴于运动通气异常强有力地预测PH预后,研究者呼吁临床指南应考虑增加除peak VO_2 外具有反映预后价值的通气效率参数。

Ramos等^[14]观察了72例不同病因的PH患者(NYHA功能分级I~IV)和21位年龄和性别匹配的对照组进行了最大的增量CPET,心率被记录至恢复后5min。结果发现,与对照组相比PH患者心率恢复一致性地降低($P < 0.05$)。区别患者与健康对照组的1min内心率储备最佳截点是18次。与心率储备(1min) ≤ 18 ($n = 40$)的患者相比,心率储备(1min) > 18 ($n = 32$)者有更好的NYHA分级、静息血液动力学及6MWD。多元回归分析心率储备(1min) ≤ 18 是唯一的死亡预测因子。

Wensel等^[15]报道了7家医疗中心入选226例特发性或家族性PH患者。所有患者均行右心导管及CPET检查。结果发现,在(1508 ± 1070)d的随访期间死亡72例,30例接受移植。多变量分析显示,peak VO_2 占预计值的百分比、肺血管阻力和运动时的心率增加值是独立的预后因素(均 $P < 0.0001$)。低peak VO_2 、高肺血管阻力和低 ΔHR 提示预后不佳。而peak VO_2 和肺血管阻力的联合使用能够提供更准确的预后信息。

总之,越来越多的证据显示了CPET在PH早期诊断和预后评估中的价值,但缺乏大规模、大样本量的循证医学证据。未来的研究需要严格评估CPET是否能够提供较标准运动试验和其他临床参数更多的诊断和预后信息。需要进行更多的研究来分析CPET越来越多的变量及其应用价值。

【参考文献】

- [1] Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's guide

- to cardiopulmonary exercise testing in adults[J]. *Circulation*, 2010, 12(2): 191–225.
- [2] Guazzi M, Adams V, Conraads V, *et al.* EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(23): 2917–2927.
- [3] Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H, *et al.* Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension[J]. *Respiration*, 2008, 76(2): 160–167.
- [4] Van der Plas MN, van Kan C, Blumenthal J, *et al.* Pulmonary vascular limitation to exercise and survival in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respirology*, 2014, 19(2): 269–275.
- [5] Armstrong HF, Thirapatarapong W, Dussault NE, *et al.* Distinguishing pulmonary hypertension in interstitial lung disease by ventilation and perfusion defects measured by cardiopulmonary exercise testing[J]. *Respiration*, 2013, 86(5): 407–413.
- [6] Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzas G, *et al.* Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e14293.
- [7] Held M, Grün M, Holl R, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography[J]. *Respiration*, 2014, 87(5): 379–387.
- [8] McCabe C, Deboeck G, Harvey I, *et al.* Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism[J]. *Thromb Res*, 2013, 132(6): 659–665.
- [9] Xi QY, Zhao ZH, Liu ZH, *et al.* The lowest VE/VCO₂ ratio best identifies chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Throm Res*, 2014, 134(6): 1208–1213.
- [10] Schwaiblmair M, Faul C, von Scheidt W, *et al.* Detection of exercise-induced pulmonary arterial hypertension by cardiopulmonary exercise testing[J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(9): 548–553.
- [11] Paolillo S, Farina S, Bussotti M, *et al.* Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19(5): 960–971.
- [12] Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, van de Veerdonk MC, *et al.* Prognostic relevance of changes in exercise test variables in pulmonary arterial hypertension[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e72013.
- [13] Schwaiblmair M, Faul C, von Scheidt W, *et al.* Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension[J]. *BMC Pulm Med*, 2012, 12: 23.
- [14] Ramos RP, Arakaki JS, Barbosa P, *et al.* Heart rate recovery in pulmonary arterial hypertension: relationship with exercise capacity and prognosis[J]. *Am Heart J*, 2012, 163(4): 580–588.
- [15] Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, *et al.* Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(4): 1193–1198.

(编辑: 王雪萍)