

· 老年人心肺运动试验与心肺疾病专栏 ·

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

奚群英, 柳志红*, 赵智慧, 顾 晴, 罗 勤, 马秀平, 熊长明, 倪新海

(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病国家重点实验室, 肺血管病中心, 北京 100037)

【摘要】目的 以心肺运动试验(CPET)评估慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)患者接受肺动脉高压靶向药物治疗后运动能力有无改善。**方法** 2011年1月至2014年5月在阜外医院心内科肺血管病房住院的14例CTEPH患者, 接受肺动脉靶向药物治疗3~12个月, 治疗前后均进行CPET评估其运动能力。**结果** CTEPH患者接受靶向药物治疗3~12个月后峰值氧耗量和氧脉搏均有明显改善($P < 0.05$);潮气末肺泡二氧化碳分压明显增加($P < 0.001$);分钟通气量/二氧化碳排出量(VE/VCO_2)斜率及 VE/VCO_2 最低值均显著下降($P < 0.05$)。但世界卫生组织功能分级较治疗前无明显改变($P > 0.05$);超声心动图检测右心室舒张末期内径及其与左心室舒张末期内径之比、肺动脉收缩压无明显差异($P > 0.05$);N端脑钠肽前体水平在治疗前后无显著性差异($P > 0.05$)。**结论** CPET是评估CTEPH患者肺动脉高压靶向药物治疗后运动耐力的良好工具。

【关键词】 心肺运动试验; 慢性血栓栓塞性肺动脉高压; 靶向药物治疗

【中图分类号】 R543.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.03.038

Role of cardiopulmonary exercise testing in evaluating the efficiency of targeted drug therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

XI Qun-Ying, LIU Zhi-Hong*, ZHAO Zhi-Hui, GU Qing, LUO Qin, MA Xiu-Ping, XIONG Chang-Ming, NI Xin-Hai

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

【Abstract】 Objective To investigate the value of cardiopulmonary exercise testing (CPET) in the evaluation of the motor function improvement in the patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) after targeted therapeutic drugs. **Methods** Fourteen CTEPH patients admitted to the Center for Pulmonary Vascular Diseases, Fuwai Hospital from January 2011 to May 2014 were enrolled in this study. They all received targeted drug therapy for 3 to 12 months. CPET was employed to evaluate their motor functions before and after the treatment. **Results** Significant improvements were observed in peak oxygen consumption (peak VO_2), oxygen consumption/heart rate peak (VO_2/HR peak), along with remarkably reduced minute ventilation volume/ CO_2 production (VE/VCO_2) slope, the lowest VE/VCO_2 ratio, and the increased levels of end-tidal partial pressure of CO_2 ($PetCO_2$) after 3 to 12 months' treatment with targeted drug therapy for pulmonary arterial hypertension (PAH). But there was no obvious change in WHO function class, right ventricular end-diastolic diameter and its ratio to left ventricular end-diastolic diameter, pulmonary artery systolic pressure, and the levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). **Conclusion** CPET is a promising approach to evaluate the efficiency of targeted drug therapy for CTEPH patients.

【Key words】 cardiopulmonary exercise testing; chronic thromboembolic pulmonary hypertension; targeted drug therapy

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

收稿日期: 2014-12-17; 修回日期: 2015-02-12

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

慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 的首选治疗为肺动脉血栓内膜切除术 (pulmonary endarterectomy, PEA)。但由于手术难度大, 围术期处理复杂, 目前这一手术仅在世界上少数大的心脏中心开展^[1]。此外, 至少有20%~40%的患者因血栓位于肺动脉远端不适于手术或合并其他疾病而无手术机会, 而10%~20%患者术后仍存在肺动脉高压^[2]。对于这一部分未接受手术或术后仍存在肺动脉高压 (PAH) 的患者, 可供选择的治疗方式十分有限。PAH新型靶向药物的应用显著改善了第一大类PAH患者的预后^[3-6]。近年来有研究者探索了新型靶向药物在CTEPH患者中的应用, 但遗憾的是多数临床试验未发现新型靶向药物能改善基于6min步行距离评估的运动耐力。本研究旨在探索心肺运动试验 (CPET) 在评估CTEPH患者靶向药物治疗中的作用, 以期明确一种可客观准确评估CTEPH患者运动能力的方法。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

2011年1月至2014年5月在阜外医院心内科肺血管病房住院的CTEPH患者, 并接受肺动脉靶向治疗3~12个月, 治疗前后均进行CPET。CTEPH的诊断标准依据2009年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸协会 (the European Society of Cardiology/the European Respiratory Society, ESC/ERS) 肺动脉高压诊治指南^[7]。排除标准: (1) 患者有并发的胸廓或肺部疾病; (2) 超声心动图提示患者左心功能不全; (3) 患者不能完成CPET; (4) 年龄 ≤ 50 周岁。最终纳入14例患者。研究经阜外医院伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书 (伦理号2012BJYYEC-050-02)。

1.2 心肺运动试验

患者经过静息肺功能测试, 在医师监督下进行症状限制的功率递增式直立踏车运动试验。气体交换采用逐次呼吸测量系统; 功率递增幅度的选择根据对患者病史包括日常运动量和运动强度、体格检查和肺功能状况综合决定。递增方案为10~15W/min。无高危性生命体征 (如严重心律失常、低血压等) 出现时, 尽量鼓励患者运动。CPET过程中, 如出现症状 (如胸闷、心慌、疲劳等), 则停止运动, 监测生命体征至恢复正常生理状态。测定分钟通气量 (minute ventilation volume, VE)、生理死腔通气与潮气量比值 (physiologic dead space fraction, VD/VT)、潮气末二氧化碳分压

(end-tidal partial pressure of CO₂, PetCO₂)、二氧化碳排出量 (CO₂ production, VCO₂)、潮气末氧分压 (end-tidal partial pressure of O₂, PetO₂)、氧耗量 (oxygen consumption, VO₂)、功率、血压、心率、血氧饱和度等, 计算出峰值氧耗量 (VO₂@峰值)、氧脉搏 (oxygen consumption/heart rate, VO₂/HR)、无氧阈 (anaerobic threshold, AT)、VE/VCO₂最低值、VE/VCO₂斜率等参数。

1.3 实验室检测

患者在入院次晨抽血。N端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平以酶联免疫分析试剂盒测定 (奥地利Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG公司)。

1.4 统计学处理

采用SPSS16.0软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示; 计数资料以例数及百分率表示。计量资料的差异采用配对资料 t 检验; 计数资料的差异采用配对资料的卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本临床资料

14例患者年龄为 (61 $\pm$ 9) 岁, 体质指数为 (22.7 $\pm$ 2.8) kg/m², 有CTEPH病史 (48 $\pm$ 40) 个月。其中4例 (28.6%) 患者有深静脉血栓形成病史。全部患者均接受基础治疗 (包括华法林抗凝、强心、利尿、补钾)。8例患者接受西地那非 (sildenafil) 治疗, 2例患者接受波生坦 (bosentan) 治疗, 3例患者接受安立生坦 (ambrisentan) 治疗, 1例患者接受靶向药物联合治疗。靶向药物治疗3~12个月 (中位数6.5个月, 四分位数间距4~11个月) 后患者自觉症状有所改善, 但世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 功能分级较治疗前无明显改变; 超声心动图检测右心室舒张末期内径及其与左心室舒张末期内径之比、肺动脉收缩压差异无统计学意义; NT-proBNP水平在治疗前后差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$; 表1)。

2.2 心肺运动试验结果

表1结果表明, 靶向治疗后VO₂@峰值和VO₂/HR均明显改善 ($P < 0.05$); PetCO₂明显增加 ($P < 0.001$); VE/VCO₂斜率及VE/VCO₂最低值均有显著下降 ($P < 0.05$)。VD/VT、PetO₂、VE在靶向药物治疗前后无明显改变 ($P > 0.05$)。

表1 CTEPH患者靶向药物治疗前后临床特征及心肺运动指标的比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics and cardiopulmonary exercise testing parameters for CTEPH patients before and after specific drug therapy

Item	Before treatment	After treatment	P value
WHO-FC III-IV [n(%)]	8 (57.1)	8 (57.1)	1.000
Echocardiogram RVEDD(mm, $\bar{x} \pm s$)	31 $\pm$ 5	30 $\pm$ 6	0.539
RVEDD/LVEDD($\bar{x} \pm s$)	0.83 $\pm$ 0.22	0.77 $\pm$ 0.26	0.400
sPAP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	77.8 $\pm$ 14.3	80.3 $\pm$ 29.3	0.744
NT-proBNP(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1707.0 $\pm$ 1523.7	1341.8 $\pm$ 1509.6	0.134
VO ₂ @peak[ml/(min · kg), $\bar{x} \pm s$]	11.58 $\pm$ 3.62	13.05 $\pm$ 3.08	0.028
VO ₂ /HR@peak(ml, $\bar{x} \pm s$)	5.81 $\pm$ 1.85	6.54 $\pm$ 1.81	0.003
VD/VT@peak(% , $\bar{x} \pm s$)	0.30 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.04	0.337
VE@peak(L/min, $\bar{x} \pm s$)	40.02 $\pm$ 15.73	41.57 $\pm$ 14.28	0.500
PetCO ₂ @peak(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	22.38 $\pm$ 4.31	24.62 $\pm$ 4.54	< 0.001
PetO ₂ @peak(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	124.1 $\pm$ 4.4	125.9 $\pm$ 7.4	0.368
VE/VCO ₂ slope($\bar{x} \pm s$)	43.35 $\pm$ 6.98	37.75 $\pm$ 4.39	0.016
The lowest VE/VCO ₂ ratio($\bar{x} \pm s$)	43.88 $\pm$ 4.72	40.53 $\pm$ 5.19	0.005

CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; WHO-FC: World Health Organization functional class; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; RVEDD: right ventricular end-diastolic diameter; sPAP: systolic pulmonary arterial pressure; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; VO₂: oxygen consumption; HR: heart rate; VE:minute ventilation volume; VD/VT: physiologic dead space fraction; PetCO₂: end-tidal partial pressure of CO₂; PetO₂: end-tidal partial pressure of O₂; VCO₂: CO₂ production. 1mmHg=0.133kPa

3 讨论

治疗PAH的几类靶向药物均有应用于无PEA手术指征或术后残留有PAH的CTEPH患者的报道。在几项小样本的回顾性研究中,前列腺素类似物依前列醇(epoprostenol)^[8]、曲前列尼尔(treprostinil)^[9]可改善CTEPH患者心功能分级、运动耐力和血流动力学指标。在一个双盲、安慰剂对照的临床研究中,伊洛前列素(iloprost)可改善患者的生活质量,但6MWD无明显增加^[10]。BENEFiT研究是一项较大样本的随机、安慰剂对照临床试验,研究内皮素受体拮抗剂波生坦应用于不能手术或PEA术后残留PAH的CTEPH患者。结果发现,虽肺血管阻力和NT-proBNP水平有适度降低,但6MWD和临床恶化的时间没有明显变化^[11]。5型磷酸二酯酶抑制剂西地那非应用于CTEPH患者的也见于几个小样本研究,对血流动力学和运动耐力的改善作用报道不一^[12-14]。本研究以CPET评估CTEPH患者应用PAH靶向药物治疗后的运动耐力情况,结果显示在靶向药物应用3~12个月后,患者的运动能力(VO₂@峰值、VO₂/HR)有显著的改善。

通常,临床上用WHO功能分级来评价PAH患者的运动耐力、病情程度及预后,而且,指南也是依据WHO功能分级推荐靶向药物的给药方案^[7]。但根据患者活动时的自我症状进行分级,易受患者主观意识、情绪等影响,缺乏客观性。6MWD也是临床常用的简便易行的评估运动能力的方法,但也受患者主观意愿、检测者及检测时客观条件的影响。并且对于运动能力明显受限的CTEPH患者,WHO功能

分级和6MWD因其取得的数据过于粗略、主观而可能掩盖治疗过程中运动能力的改变。CPET是客观、定量评估患者运动耐力、心肺储备功能的无创性检测方法。目前尚没有其他单独的检测方法能够超越CPET,定量器官功能障碍的严重程度。我们的研究显示,用药后患者自我感觉有改善,伴随VE/VCO₂斜率、VE/VCO₂最低值在靶向药物治疗后有显著的改善,并出现PetCO₂相应地增高。VE/VCO₂斜率、最低点VE/VCO₂比值是反映机体通气换气效率的良好指标,在既往的研究中已证明VE/VCO₂斜率与心力衰竭患者的预后密切相关^[15]。而我们既往的研究也发现VE/VCO₂最低值是预测急性肺血栓栓塞症后发生CTEPH的敏感指标^[16]。但CTEPH患者接受新型靶向药物治疗后WHO功能分级较治疗前并无明显变化。同时,右心室舒张末期内径/左心室舒张末期内径比值,肺动脉压力以及NT-proBNP均无明显改变。遗憾的是本研究中6MWD未在全部患者中进行,故未能进行比较。

综上所述,CPET是评估CTEPH患者PAH靶向药物治疗后运动耐力的良好工具。CTEPH患者应用PAH靶向药物治疗后运动能力显著改善;此运动耐力改善的效应可能来源于PAH靶向药物改善肺灌注后引起的肺通气/血流更加匹配的结果。

【参考文献】

- [1] Jenkins DP, Madani M, Mayer E, *et al.* Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2013, 41(3): 735-742.
- [2] Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir Rev*, 2010, 19(115): 64–67.
- [3] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era[J]. *Circulation*, 2010, 122(2): 156–163.
- [4] Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, *et al.* Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2011, 139(6): 1285–1293.
- [5] Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, *et al.* Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(8): 790–796.
- [6] McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry[J]. *Eur Respir Rev*, 2012, 21(123): 8–18.
- [7] Galie N, Hoeper MM, Humbert M, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(20): 2493–2537.
- [8] Scelsi L, Ghio S, Campana C, *et al.* Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions[J]. *Ital Heart J*, 2004, 5(8): 618–623.
- [9] Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, *et al.* Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2006, 129(6): 1636–1643.
- [10] Olschewski H, Simonneau G, Galie N, *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(5): 322–329.
- [11] Jais X, D’Armini AM, Jansa P, *et al.* Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEerable Forms of ChronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(25): 2127–2134.
- [12] Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, *et al.* Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(5): 922–927.
- [13] Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, *et al.* Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(8): 1139–1141.
- [14] Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, *et al.* Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2008, 134(2): 229–236.
- [15] Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, *et al.* Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact[J]. *Circulation*, 2000, 101(24): 2803–2809.
- [16] Xi Q, Zhao Z, Liu Z, *et al.* The lowest VE/VCO₂ ratio best identifies chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(6): 1208–1213.

(编辑: 周宇红)