

· 老年人心肺运动试验与心肺疾病专栏 ·

心肺运动试验在慢性心力衰竭预后评估中的价值

唐 毅, 柳志红*, 黄智伟, 王 勇

(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室, 肺血管病中心, 北京 100037)

【摘要】心肺运动试验通过测定机体对运动的反应, 可以评估包括心血管、肺、骨骼肌等多系统的功能和储备, 显示出其独特的优势, 特别是对于慢性心力衰竭患者的功能状态及预后能够进行客观定量的评估, 具有极其重要的价值和意义。本文重点阐述心肺运动试验主要指标的意义及其在慢性心力衰竭预后评估中的价值。

【关键词】心肺运动试验; 心力衰竭; 临床应用

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.03.044

Value of cardiopulmonary exercise testing in assessment of chronic heart failure

TANG Yi, LIU Zhi-Hong*, HUANG Zhi-Wei, WANG Yong

(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】 Cardiopulmonary exercise testing can evaluate the functions and reserve capacities of multiple organ systems, for example, the cardiovascular system, lung and skeletal muscle system, through measuring the body's reaction to exercise. The test shows unique advantages, especially in objective and quantitative assessment for functional status and prognosis in patients with chronic heart failure. In this paper, we mainly introduced the clinical significance of major indices of CPET in chronic heart failure.

【Key words】 cardiopulmonary exercise testing; heart failure; clinical application

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

临床上, 左室射血分数 (LVEF)、N端脑钠肽前体 (NT-proBNP)/脑钠肽 (BNP) 等指标对左心衰竭的诊断、治疗、预后评估提供了客观有效的证据, 但其多反映静息状态下心脏功能。6min步行试验、纽约心功能分级虽然在一定程度上反映了心力衰竭患者在运动状态下的心脏功能, 但却存在主观性较强、重复性欠佳等缺点。而心肺运动试验 (cardiopulmonary exercise testing, CPET) 通过测量气道内的气体交换可以评估心血管系统和呼吸系统对同一运动应激的反应情况, 且同步测量心电图、心率、血压和血氧饱和度等指标, 经过软件整合计算, 最终可获得峰值氧耗量 (peak oxygen consumption, peak VO_2)、无氧阈 (anaerobic threshold, AT)、通气效率等诸多数据, 通过对心力衰竭患者的心肺功能以及代谢等整体功能状态进行全面的测定、分析, 可以较好地慢性心

力衰竭患者进行客观定量分级以及预后评估, 是目前临床上对心力衰竭患者整体功能状态进行无创评估的唯一检测方法。本文重点阐述CPET主要指标的意义及其在慢性心力衰竭预后评估中的价值。

1 峰值氧耗量

peak VO_2 是指受试者在持续增量功率试验中最大用力时达到的持续约20~30s的最大 VO_2 , 其大小取决于最大心排量、动脉血氧含量、心输出量向运动肌肉的分配指数以及肌肉的用氧能力, 因此可以很好地反映心力衰竭患者心脏功能状态和储备能力^[1]。1991年Mancini等^[2]的研究奠定了peak VO_2 作为心力衰竭患者心脏移植指征的基石。该研究表明, 对于可以获得AT的心力衰竭患者, peak $\text{VO}_2 > 14\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 时无须紧急行心脏移植, 可以推

迟手术。其后多项研究证实了该结果的准确性,并引入指南被推荐^[3]。但是,在正常人群中,peak VO₂随年龄、性别、日常活动水平以及运动种类的不同而不同。同时个体间脂肪含量的差异性也会影响peak VO₂的预测价值,Osman等^[4]研究表明,在稳定的慢性心力衰竭患者中,经去脂体质量(lean body mass, LBM)校正的peak VO₂优于经总体质量校正的peak VO₂,对peak VO₂/LBM < 19ml/(kg·min)的患者建议行心脏移植治疗,特别是妇女和肥胖患者。因此,当把个体的peak VO₂与群体的peak VO₂进行比较时,要求是在相同运动模式所产生的预计值公式,最好产生该预计值公式的人群特征与受试者相似。对于不能获得AT的患者,目前尚无明确的peak VO₂值,有人推荐气体交换率(respiratory exchange ratio, RER) > 1.00作为达到无氧代谢的替代指标^[5]。

2 无氧阈

AT定义为递增运动期间肌肉组织转向无氧代谢作为能量来源的点,此时CO₂生成增加,从而导致反射性过度通气,以保证机体内pH稳定在一定水平^[6]。多项研究表明,在AT时所获得的VO₂可被用来评价心力衰竭的严重程度以及治疗效果。同时由于AT不依赖患者的动机、运动方案以及运动时间,因此也被推荐替代peak VO₂来评估心血管风险^[7]。然而并不是所有的心力衰竭患者都能测得AT^[8]。Agostoni等^[6]进一步研究表明,对于不能测得AT的严重心力衰竭患者,其预后较差,推测其主要原因在于此类严重心力衰竭患者的3个不均肌肉之间和肌肉之内血流分布的不均一,毛细血管与线粒体之间O₂流动阻力的不均一以及肌纤维中O₂摄取和利用的不均一。

3 氧脉搏

氧脉搏[VO₂/heart rate (HR)]定义为最大耗氧量除以心率,其主要意义在于将运动时的氧气利用与心脏变时性结合起来,以替代每搏量反映心脏的收缩能力。Lavie等^[9]研究表明,VO₂/HR高的心力衰竭患者临床事件发生率低。多因素回归分析显示,相比最大耗氧量,最大耗氧占预计值百分比、经LBM校正的最大耗氧量,低的VO₂/HR是心力衰竭患者发生临床事件的最强的独立预测因子。同样,Oliveira等^[10]研究显示,当心力衰竭患者peak VO₂在-14.3ml/(kg·min)之间时,峰值VO₂/HR占预计值百分比 < 85%的患者,其3年的病死率高于峰值

VO₂/HR占预计值百分比 > 85%的患者。

4 气体交换率

在递增运动过程中,患者心率如达到年龄预测的最大心率的85%,提示患者已充分努力地运动,但是年龄预测的最大心率在普通人群中存在很大的变异性,且由于β-受体阻断剂等减慢心率的药物的普遍使用,其在一定程度上限制了年龄预测的最大心率在运动试验中的使用。RER定义为分钟二氧化碳生成量(carbon dioxide production, VCO₂)/VO₂,当比值 > 1时,提示CO₂的排出大于O₂的摄入,体内存在无氧代谢,peak RER > 1.10提示患者已经达到主观最大努力程度。Mezzani等^[11]研究显示,对于严重运动功能受限的心力衰竭患者[VO₂ < 10ml/(kg·min)],当峰值RER > 1.15时,患者的2年生存率为52%,而当峰值RER < 1.15时,患者的2年生存率为83%,提示对于运动能力减弱的心力衰竭患者应该鼓励其更努力地运动从而使VO₂更具有预后价值。Ingle等^[12]通过对445例心力衰竭患者进行研究发现:在峰值RER ≥ 1.0时,peak VO₂和通气效率[分钟通气量(minute ventilation volume, VE)/VCO₂ slope, VE/VCO₂ slope]是患者死亡的独立预测因子,而在峰值RER ≤ 1.0时,年龄、VO₂/HR、心绞痛病史与患者预后相关。但Chase等^[13]研究却显示,在RER < 1.0, RER = 1.0~1.04, RER = 1.05~1.09, RER > 1.10各亚组间,心力衰竭患者的3年事件发生率无明显差异性。

5 摄氧效率斜率

摄氧效率斜率(oxygen uptake efficiency slope, OUES)定义为在运动状态下,在一定VE情况下,VO₂增加的速率,其生理意义在于氧气被摄入体内以及被利用的效率,因此其反映了心血管、呼吸以及骨骼肌功能状况。OUES主要受代谢性酸中毒、生理死腔和动脉CO₂分压的影响,其可以在亚极量运动中获得,且不依赖于观察者之间的变异。Van Laethem等^[14]研究表明,在整个心肺运动过程中OUES保持相对稳定,在伴有或不伴有LVEF下降的成人心力衰竭患者中,OUES与peak VO₂呈明显正相关。因此在严重心力衰竭的患者中,对不能达到极量运动的患者,OUES可以作为评估患者运动耐力的指标。Davies等^[15]对243例心力衰竭患者进行了长达9年的随访,结果发现peak VO₂、VE/VCO₂和OUES都是患者预后的重要指标,但是在多变量回归模型中,只有OUES能预测心力衰竭患者的预后。

6 潮气末二氧化碳分压

潮气末二氧化碳分压 (end-tidal carbon dioxide tension, $P_{et}CO_2$) 是指呼气末肺泡中最高 PCO_2 值, 在正常静息状态下为 $36 \sim 44 \text{ mmHg}$, 其压力高低与 CO_2 的排出量、异常通气模式 (如浅快呼吸)、代偿性高通气、心输出量及心衰严重程度有关。从静息状态下递增至AT时, $P_{et}CO_2$ 可增加 $3 \sim 8 \text{ mmHg}$, 而继续增加达到最大运动耐量时, 则出现下降, 其下降主要是由于堆积的乳酸刺激通气所致。由于不同的人在乳酸刺激状态下的通气功能存在个体差异, 因此削弱了其对于心力衰竭预后的指导意义。但在AT时, 由于不受通气功能影响, $P_{et}CO_2$ 可以更好反映心输出量, 从而对心衰预后具有较好的指导意义。Arena等^[16]研究表明, $P_{et}CO_2$ 可以很好地预测心力衰竭患者心脏相关事件 [ROC曲线下面积 (AUC) 为 0.82, $P < 0.001$], 多因素回归分析显示, 在 VE/VCO_2 slope 和 peak VO_2 基础上联合 $P_{et}CO_2$ 可以更好预测心力衰竭患者的预后。而且在静息状态下获得的 $P_{et}CO_2$ 同样具有上述预后预测作用^[17]。

7 通气效率 (VE/VCO_2 slope)

通气效率 (VE/VCO_2 slope) 定义为每排出 1L CO_2 所需要的通气量。可用比值或斜率来表示。其计算公式为: $VE = 863 \times VCO_2 / PaCO_2 \times (1 - VD/VT)$, 表明 VE/VCO_2 slope 与动脉 CO_2 分压、VD (残余量)、VT (潮气量) 有关。进一步研究发现, 肺血流灌注减少也可引起 VE/VCO_2 slope 升高, 且在峰值运动时 VE/VCO_2 slope 与心输出量呈负相关^[18]。Arena等^[19]将 VE/VCO_2 按照数值大小进行分组, 经Kaplan-Meier 分析结果显示, 各组患者生存率明显存在差异, 表明对 VE/VCO_2 的数值大小进行分层对于心力衰竭患者的临床决策具有进一步指导意义。Kleber等^[20]认为, 相比 peak VO_2 , VE/VCO_2 slope 能更好地预测心力衰竭患者的临床事件。但由于 VE/VCO_2 slope 未能像 peak VO_2 一样考虑患者的体力情况, 如 VE/VCO_2 slope > 34 的患者, 其可能表现为正常的运动耐力 [其 peak $VO_2 > 18 \text{ ml} / (\text{kg} \cdot \text{min})$]。最近 Guazzi 等^[21]研究发现, 与 VE/VCO_2 slope 以及 peak VO_2 相比, 用 VO_2 校正 VE/VCO_2 , 即 $VE/VCO_2/VO_2$, 对心力衰竭患者预后具有更好的预测作用。

8 运动振荡呼吸

在心力衰竭患者中, 振荡呼吸 (震荡换气) 不仅可存在于休息、睡眠中, 在运动过程中同样可以出现, 即运动振荡呼吸 (exercise oscillatory

ventilation, EOv)^[22]。然而, 目前对于EOv的定义尚无统一的标准。孙兴国等^[23]将EOv定义为在CPET过程中, 受试者通气出现连续 ≥ 3 个周期性波动。其振幅应超过同步通气量平均值的30%, 具有完整的振荡周期 ($40 \sim 140 \text{ s}$), 同时要求 ≥ 3 个下列变量中出现类似频率的振荡: VO_2/HR 、 VO_2 、 VCO_2 、 VE/VCO_2 、 RER 、 $P_{et}CO_2$ 和 $P_{et}O_2$ 。

血液从肺到达化学感受器以及呼吸调节中枢的时间延长、外周化学感受器敏感性增强、肺淤血以及肌动力感受器异常等机制可能参与调节了心力衰竭患者的振荡呼吸。研究表明, EOv存在于19%~51%有症状左心功能不全患者中^[22]。Corra等^[24]研究显示, 对于心力衰竭患者, 与无振荡呼吸的患者相比, 存在EOv的患者死亡率增加了三倍。孙兴国等^[23]的研究表明, 当EOv与 VE/VCO_2 相结合时, 心力衰竭患者6个月死亡风险比增加了4倍 (从9.4到38.9), 从而提示EOv对心力衰竭患者预后具有很好的预测价值。

尽管 peak VO_2 、OUES、 $P_{et}CO_2$ 以及 VE/VCO_2 slope 等都可以不同程度地预测心力衰竭患者的预后, 每项研究在其特定的人群中都可以获得各个指标的临床意义。但其中也不乏存在矛盾的结果, 可能与入选人群、样本量等有关。而Myers等^[25]分别根据 VE/VCO_2 slope、OUES、静息时 $P_{et}CO_2$ 、peak VO_2 、心率恢复时间的风险比, 赋予各因素一定的分值, 最后将所有分值相加来综合评估心力衰竭患者的风险, 发现具有很好的临床意义。其以710例心力衰竭患者为研究对象, 将 VE/VCO_2 slope ≥ 34 、心率恢复 $\leq 6/\text{min}$ 、OUES > 1.4 、 $P_{et}CO_2 < 33 \text{ mmHg}$ 、peak $VO_2 \leq 14 \text{ ml} / (\text{kg} \cdot \text{min})$ 的得分分别定为7、5、3、3、2分, 当总分 > 15 分时其风险比7.6, 年死亡率为27.0%; 而当总分 < 5 分时, 年死亡率为0.4%。上述结果进一步在2625例心力衰竭患者中得到了证实^[26]。

综上, CPET能客观、定量地评价慢性心力衰竭患者的心肺功能和运动耐力, 对心力衰竭严重程度和预后评价具有极其重要的价值和意义。由于CPET可以很好地反映人体的最大有氧代谢能力以及心肺储备能力, 有助于阐明机体内在的病理生理变化, 近年来在国内也逐渐开展起来, 其可应用的参数越来越多, 用于疾病的种类也逐渐增加。相信未来随着科学技术的进步, 对CPET认识的进一步加深, 其所应用的广度及深度也必将进一步增加。

【参考文献】

- [1] Wen FQ, Yuan YR, Liang BM, et al. Principles of Pulmonary Exercise Testing and Interpretation: Including

- Pathophysiology and Clinical Application[M]. Beijing: Science Press, 2008: 197-198. [文富强, 袁玉茹, 梁斌苗. 等. 心肺运动试验的原理及其解读——病理生理及临床应用[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 197-198.]
- [2] Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, *et al.* Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure[J]. *Circulation*, 1991, 83(3): 778-786.
 - [3] Guazzi M, Adams V, Conraads V, *et al.* EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations[J]. *Circulation*, 2012, 126(18): 2261-2274.
 - [4] Osman AF, Mehra MR, Lavie C J, *et al.* The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(7): 2126-2131.
 - [5] Corra U, Piepoli MF, Adamopoulos S, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(9): 929-941.
 - [6] Agostoni P, Corra U, Cattadori G, *et al.* Prognostic value of indeterminable anaerobic threshold in heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(5): 977-987.
 - [7] Agostoni P, Bianchi M, Moraschi A, *et al.* Work-rate affects cardiopulmonary exercise test results in heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(4): 498-504.
 - [8] Myers J, Goldsmith RL, Keteyian SJ, *et al.* The ventilatory anaerobic threshold in heart failure: a multicenter evaluation of reliability[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(1): 76-83.
 - [9] Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR. Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(5): 588-593.
 - [10] Oliveira RB, Myers J, Araujo CG, *et al.* Does peak oxygen pulse complement peak oxygen uptake in risk stratifying patients with heart failure[J]? *Am J Cardiol*, 2009, 104(4): 554-558.
 - [11] Mezzani A, Corra U, Bosimini E, *et al.* Contribution of peak respiratory exchange ratio to peak VO₂ prognostic reliability in patients with chronic heart failure and severely reduced exercise capacity[J]. *Am Heart J*, 2003, 145(6): 1102-1107.
 - [12] Ingle L, Witte KK, Cleland JG, *et al.* The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing with a peak respiratory exchange ratio of < 1.0 in patients with chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 127(1): 88-92.
 - [13] Chase PJ, Kenjale A, Cahalin LP, *et al.* Effects of respiratory exchange ratio on the prognostic value of peak oxygen consumption and ventilatory efficiency in patients with systolic heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(5): 427-432.
 - [14] Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M, *et al.* Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients[J]. *Am Heart J*, 2005, 149(1): 175-180.
 - [15] Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, *et al.* Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(6): 684-690.
 - [16] Arena R, Guazzi M, Myers J. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide during exercise testing in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 117(1): 103-108.
 - [17] Arena R, Peberdy MA, Myers J, *et al.* Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 109(3): 351-358.
 - [18] Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, *et al.* Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction[J]. *Am Heart J*, 1998, 136(5): 778-785.
 - [19] Arena R, Myers J, Hsu L, *et al.* The minute ventilation/carbon dioxide production slope is prognostically superior to the oxygen uptake efficiency slope[J]. *J Card Fail*, 2007, 13(6): 462-469.
 - [20] Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, *et al.* Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact[J]. *Circulation*, 2000, 101(24): 2803-2809.
 - [21] Guazzi M, De Vita S, Cardano P, *et al.* Normalization for peak oxygen uptake increases the prognostic power of the ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure[J]. *Am Heart J*, 2003, 146(3): 542-548.
 - [22] Dhakal BP, Murphy RM, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation in heart failure[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2012, 22(7): 185-191.
 - [23] Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, *et al.* Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(17): 1814-1823.
 - [24] Corra U, Giordano A, Bosimini E, *et al.* Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications[J]. *Chest*, 2002, 121(5): 1572-1580.
 - [25] Myers J, Arena R, Dewey F, *et al.* A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure[J]. *Am Heart J*, 2008, 156(6): 1177-1183.
 - [26] Myers J, Oliveira R, Dewey F, *et al.* Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2): 211-218.

(编辑: 王雪萍)