

心肺运动试验在慢性阻塞性肺疾病评估和诊治中的临床应用

刘柳,何建华

【关键词】 心肺运动试验;慢性阻塞性肺疾病;评估;预后

【中图分类号】 R49;R473 【DOI】 10.3870/zgkf.2021.08.014

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续气流受限为特征的可预防和治疗的疾病,其气流受限多呈进行性发展,通常是由于机体长期暴露于有害颗粒或气体,引起气道和肺组织异常慢性炎症所致^[1]。COPD的常见症状是劳力性呼吸困难和运动不耐受,严重影响了患者的劳动力和日常生活质量。

1 心肺运动试验在慢性阻塞性肺疾病的评估

心肺运动试验(Cardiopulmonary exercise testing, CPET)是一种无创性的动态检测方法,可检测机体在不同的运动负荷下,耗氧量和二氧化碳排出量的实时动态变化^[2],评估机体的心肺储备能力和运动耐受力。目前CPET被认为是评价心肺功能最先进的技术。进行CPET时患者需要达到其呼吸循环和心血管系统的功能极限,因而可能出现心血管意外及猝死等严重后果,但只要严格掌握其禁忌症和并发症,当出现严重不良反应时,立即终止试验,并及时给予相应处理,CPET仍是一项较为安全的检查^[3]。目前CPET已经广泛用于COPD患者的临床治疗和生理评估研究,但国内对COPD的诊断及评估常采用静态肺功能检查,治疗上也多局限于急性加重期呼吸科的药物缓解治疗,CPET这项技术并未完全普及。本文综述了CPET在COPD患者评估、治疗方面应用的最新进展,有助于医生对COPD患者进行必要的临床决策。

2 CPET指标在COPD中的表现及应用^[4-6]

通常测量的CPET指标中最大运动通气量(maximal expiratory ventilation, VEmax)、呼吸储备(breathe reserve, BR)等可反映COPD患者的肺通气

功能;二氧化碳通气当量(minute ventilation carbon dioxide output, VE/VCO₂)、呼气末二氧化碳分压、动脉二氧化碳分压、动脉氧分压(partial pressure of oxygen, P_aO₂)、动脉血与呼吸末二氧化碳分压差可反映患者的肺气体交换功能;摄氧量(oxygen uptake, VO₂)、最大摄氧量(maximal oxygen uptake, VO₂max)、峰值摄氧量(peak oxygen uptake, peak-VO₂)、公斤摄氧量(VO₂/kg)、代谢当量等可反映患者的代谢反应情况。COPD患者的气流受限和肺弹性回缩力降低造成其通气失衡,同时肺泡和毛细血管丧失导致弥散面积减少,通气血流比例失调和弥散障碍共同造成换气功能障碍。即可出现VO₂max、VO₂/kg、AT、VEmax、BR、摄氧效率斜率下降,而VE/VCO₂可升高,且其值越高,表明病情越严重。临床上可将CPET指标用于评估COPD高危人群心肺功能损害、鉴别呼吸困难原因、判断疾病严重程度及预后、指导COPD患者治疗、用于COPD合并症患者的评估治疗。

2.1 COPD高危人群的心肺功能评估 COPD的高危人群包括吸烟、接触职业粉尘及气道高反应人群。目前诊断COPD的必备条件是吸入支气管扩张剂后第1秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second, FEV₁)/用力肺活量<70%。有研究发现^[7-8],静态肺功能正常的吸烟者在尚无临床症状时,胸部CT检查就提示肺气肿及气体陷闭征象,并出现VO₂max、VEmax及BR等运动心肺指标下降,吸烟量越大,其心肺功能损害越严重,最终可能演变为COPD。黄建明^[9]的研究也证实了这一点。这表明COPD的患者患病初期(还未达到上述静态肺功能诊断标准时)即可出现运动肺功能下降,因此可将CPET用于COPD高危人群心肺功能评估^[10-11],从而进行早期干预,例如戒烟、隔离职业粉尘等手段,避免病情进一步发展为COPD。

2.2 鉴别呼吸困难的原因 呼吸困难是COPD患者的常见症状。对呼吸困难的患者,若AT≥40% peak VO₂预计值可基本排除循环系统疾病,同时BR<

收稿日期:2021-01-12

作者单位:武汉科技大学附属天佑医院康复科,武汉 430064

作者简介:刘柳(1994-),女,硕士研究生,主要从事心肺康复的临床研究
通讯作者:何建华,55155900@qq.com

30%或评估运动潮气流量容积环时存在呼气气流受限认为与呼吸系统疾病相关,若 $BR \geq 30\%$ 则考虑肌肉组织疾病; $peakVO_2 \geq 85\%$ 预计值,认为与焦虑、肥胖相关;若 $peakVO_2 < 85\%$ 预计值, $BR \geq 30\%$ 且 $AT < 40\%$ $peakVO_2$ 预计值考虑为循环系统或血液系统疾病,若 $BR < 30\%$ 则考虑心肺混合性疾病可能^[10,12]。

2.3 评估病情严重程度与预后 目前普遍利用FEV1占预计值的百分比($FEV1\%pred$)对COPD患者进行病情严重程度分级^[1]。但有学者认为FEV1%pred只能判断机体气流受限的严重程度,而不能反映患者的运动耐力,从而无法全面评估患者病情,因此有必要将 $peakVO_2$ 、AT、BR等^[13]CPET指标补充用于评估COPD严重程度。美国医学会根据峰值 VO_2/kg 对肺功能减退者制定了运动状态下的肺功能补充分级标准,按峰值 $VO_2/kg > 25$ 、 $20-25$ 、 $15-20$ 、 $< 15 ml/(min \cdot kg)$ 分为轻、中、重、极重4级^[14]。贾慧英^[15]对FEV1%pred和峰值 VO_2/kg 两种分级标准进行了研究,发现CPET能提前对COPD的严重程度做灵敏的诊断。以FEV1%pred进行分级的患者,即使级别相同,其运动耐力也可能存在较大的差异^[16]。另外有研究发现,当CPET检查中出现不同程度的呼气气流受限的患者时,进行运动潮气流量容积环检测可以量化气流受限的严重程度,从而对病情严重程度进行分级^[10]。人们认为CPET参数可能为COPD患者提供更好的预后评估^[17]。Hiraga等^[18]发现虽然FEV1%pred是预后的良好预测指标,但对死亡率影响较弱,而CPET的客观参数 P_{aO_2} 斜率对死亡率的影响最大。Yoshimura^[19]的研究也证实了这一点。对于轻度至中度COPD患者来说,心血管疾病是比呼吸衰竭更为普遍的死亡原因,心率恢复(heart rate recovery, HRR)为运动高峰时和恢复期心率之差, $HRR < 14$ 次/min是COPD患者死亡率的独立预测因子^[20]。有研究发现^[21-22], VE/VCO_2 最低点否定了如 $peakVO_2$ 、心率等更传统的CPET预后指标,是全因死亡率的独立预测因子。当高 VE/VCO_2 最低点(> 34)与低深吸气量/肺总量比率相结合时,对预测死亡率的影响更加明显。另外评估运动潮气流量容积环时若存在呼气气流受限提示在接下来的4年内发生不良事件的风险极高^[10]。

2.4 指导COPD患者的治疗 ①指导药物治疗:有研究表明^[23],连用2周支气管扩张剂前后患者肺功能检查指标无显著差异,而CPET的 VO_{2max} 、最大运动功率等指标均有统计学意义,表明CPET评估COPD患者药物疗效更为敏感。长效 β_2 受体激动剂(如茚达特罗)和长效抗胆碱能药物(如格隆溴铵),以及两者的

固定剂量组合对运动耐量的影响均可通过恒定负荷运动试验评估^[24-25]。这为COPD的药物治疗提供了有用且敏感的观察指标,通过评估药物疗效可指导临床医生选择有效的药物。②指导肺康复运动处方的制定:以运动训练为核心的肺康复是COPD综合治疗的重要内容,它属于COPD康复指南的I类推荐证据,有氧运动训练能增加COPD患者肌肉力量,维持机体炎症因子的平衡,稳定期及急性加重早期的COPD患者进行肺康复可安全有效地改善其运动耐力、呼吸困难症状及生活质量^[26-36]。个体对持续有氧运动的耐受能力不尽相同,多项CPET指标可指导运动强度的确定,医生可据此为COPD患者制定安全有效的个性化运动处方^[10]。轻中度COPD患者可选择高强度(最大功率的60%~80%)的训练,无法耐受高强度训练者可选用低强度(最大功率的30%~40%)的训练;靶摄氧量储备指导下的训练强度也适用于制定运动处方,靶摄氧量储备 = $[VO_{2max} - \text{静息摄氧量}(VO_{2rest})] \times \text{目标运动强度}\% + VO_{2rest}$;运动训练时控制患者运动心率小于无氧阈心率或靶心率(70% HRR + 静息心率)、控制患者运动负荷为AT时功率的70%均为推荐的运动处方^[37-41]。另外临床上还可通过代谢当量的值指导患者在日常生活中选择合适运动强度的运动项目。③指导氧疗:有新增证据表明,在康复训练过程中给予经鼻高流量氧疗较常规吸氧可能改善COPD患者的运动耐力,延长其恒定功率运动训练的运动时长并改善呼吸困难症状,使患者能耐受较高的活动水平^[1,42],这说明在康复训练的同时进行氧疗能在一定程度上改善患者的运动能力。④指导外科手术治疗:外科手术可使某些内科治疗无效的晚期肺气肿COPD患者获益,改善患者的死亡率、生活质量和运动能力^[1,43]。因为受试者在CPET中的生理反应类似于术中的应激反应,所以CPET较常规检查更能预测患者对手术的耐受能力^[44]。有研究发现,以上叶肺气肿为主的COPD患者,当术前峰值功率女性 $< 25W$ 、男性 $< 40W$ 时,肺切除手术才能使患者获益^[24]。当 $peakVO_2 > 20ml/(kg \cdot min)$ 或 $> 75\%$ 预计值、二氧化碳通气当量斜率($VE/VCO_2 slope$) < 30 手术风险低;当 $peakVO_2 < 10ml/(kg \cdot min)$ 或 $< 35\%$ 预计值、 $VE/VCO_2 slope \geq 45$,手术风险极高,不建议进行手术^[10,24]。

2.5 用于COPD合并症的诊治评估 ①心血管疾病例如充血性心力衰竭(Congestive heart failure, CHF)、冠状动脉疾病(Coronary artery disease, CAD)及肺动脉高压(Pulmonary hypertension, PH)在COPD患者中普遍存在^[24]: a. 如果COPD患者每分钟

二氧化碳排出量的通气量截距 ≤ 3.5 L/min, VE/VCO_2 slope ≥ 34 或峰值 $VE/VCO_2 \geq 37$ 及呼气末二氧化碳分压 ≤ 31 mmHg, 考虑该患者可能合并 CHF。b. 合并 CAD 的 COPD 患者较无 CAD 的 COPD 患者峰值功率负荷、peakVO₂, 峰值氧脉搏均更低, 而 VE/VCO_2 最低点更高, 运动心电图可协助发现 COPD 患者中 CAD 的存在;c. 合并 PH 的 COPD 患者较无 PH 的 COPD 患者 VE/VCO_2 slope 和 VE/VCO_2 最低点明显增大, 运动时氧饱和度降低更明显, 其肺动脉压与 VE/VCO_2 的最低点正相关, 而与经皮血氧饱和度负相关, 这表明 CPET 可早期评估 COPD 患者是否合并 PH^[45]。②与非贫血患者相比, 合并贫血的 COPD 患者 peakVO₂、峰值功率较低, 提示临床医生可在进行 CPET 前进行血红蛋白测定, 以免对 CPET 检查结果分析出现误差^[24]。③合并肥胖的 COPD 患者 VO₂ 与功率的关系斜率存在向上平移, 这说明其代谢需求增加^[46], 证明减重有助于改善肥胖 COPD 患者的运动能力。④COPD 患者常合并骨质疏松, 李霞^[47] 发现高强度间歇训练不仅可以提高合并骨质疏松患者的峰值功率、运动测试持续时间、AT、peakVO₂ 及峰值通气量, 还可改善其骨质疏松状况。⑤COPD 患者抑郁发生率可达 27%~67%, 合并抑郁的患者 peakVO₂、AT 占预计值的百分比下降^[48]。使用艾司西酞普兰辅助治疗合并抑郁症的 COPD 患者时 VO₂max、VE_{max} 及 HRR 均升高, 其心肺功能及运动耐力得到明显提高^[49]。这提醒我们在临床中治疗这种患者时要注意联合抗抑郁治疗。

3 小结

近年来国内外对于 CPET 在 COPD 方面的应用研究不断增加, 对各种新型评价指标的研究也不断涌现。CPET 为鉴别呼吸困难原因、评估 COPD 患者病情严重程度及预后、辅助制定治疗方案、评价疗效等各方面提供了重要的信息和有价值的数据。但 CPET 在我国仍是一项较新的测定技术, 其指标涉及人体多个系统, 检查结果分析方法复杂, 临床对 CPET 的实际应用还存在着很大的空白。目前对于利用 CPET 对 COPD 进行早期诊断时的诊断标准、制定最理想康复运动处方的统一方法尚未明确, 根据 CPET 各项指标进行 COPD 患者病情严重程度分级最理想的标准也尚未达成共识, 还需要更多进一步的深入研究。

【参考文献】

[1] 陈亚红. 2021 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(1): 16-37.

[2] Society TAT. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. [J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2003, 167(2): 211-277.

[3] 高怡, 钟丽萍, 谢慧玲, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者心肺运动试验安全性分析[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(S1): 85-85.

[4] 洪谊, 高怡, 郑劲平. 心肺运动试验在肺部疾病中的应用及研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(4): 380-384.

[5] 沈逸华, 林沁, 谢良地. 心肺运动试验的指标及结果解读[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(1): 84-88.

[6] Wasserman, Karlman, Hansen, et al. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical application online access[J]. Journal of cardiopulmonary rehabilitation & prevention, 2012, 7(4): 189-191.

[7] Regan E A, Lynch D A, Curran-Everett D, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry[J]. Jama Intern Med, 2015, 175(9): 1539-1549.

[8] 吕福祯, 鲍永霞, 邵玉霞. 慢性阻塞性肺疾病患者与吸烟者的运动心肺功能对比研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2005, 20(2): 46-49.

[9] 黄建明, 李伯佳, 汪得喜, 等. 吸烟对运动心肺功能的影响[J]. 广东药学院学报, 2006(05): 547-549.

[10] Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. [J]. European heart journal, 2018, 39(14): 1144-1161.

[11] 肖汉, 聂秀红, 任魁, 等. 运动心肺功能试验在慢性阻塞性肺疾病临床评价中的作用[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(5): 419-421.

[12] 蒋玲玲, 郑宏超. 心肺运动试验的临床应用[J]. 中国实用医药, 2019, 14(13): 186-188.

[13] Fink G, Moshe S, Goshen J, et al. Functional evaluation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: pulmonary function test versus cardiopulmonary exercise test. [J]. Journal of Occupational & Environmental Medicine, 2002, 44(1): 54-58.

[14] John, D, Maclay, et al. Cardiovascular Disease in COPD: Mechanisms[J]. Chest, 2013, 143(3): 798-807.

[15] 贾慧英, 王辉. 心肺运动试验与肺功能检查对慢性阻塞性肺疾病的价值[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(06): 1122-1127.

[16] 杨翠, 靳杨, 李颖. 心肺运动试验对慢性阻塞性肺疾病患者病情的评估价值研究[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(9): 657-662.

[17] Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Functional and Prognostic Evaluation of Patients with Pulmonary Diseases[J]. Respiration, 2009, 77(1): 3-17.

[18] Hiraga T, Maekura R, Okuda Y, et al. Prognostic predictors for survival in patients with COPD using cardiopulmonary exercise testing[J]. Clinical Physiology and Functional Imaging, 2003, 23(6): 324-331.

[19] Yoshimura K, Maekura R, Hiraga T, et al. Identification of Three Exercise-induced Mortality Risk Factors in Patients with COPD [J]. Copd Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2014, 11(6): 615-626.

[20] Lacasse M, Maltais F, Poirier P, et al. Post-exercise heart rate re-

- covery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respiratory Medicine*, 2005, 99(7): 877-886.
- [21] Neder J A, Alharbi A, Berton D C, et al. Exercise Ventilatory Inefficiency Adds to Lung Function in Predicting Mortality in COPD [J]. *Copd-journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2016, 13(4): 416-424.
- [22] Shafiek, Hanaa, Cosio, et al. Risk of postoperative complications in chronic obstructive lung diseases patients considered fit for lung cancer surgery: beyond oxygen consumption[J]. *European Journal of Cardio Thoracic Surgery Official Journal of the European Association for Cardio Thoracic Surgery*, 2016, 50(4): 772-779.
- [23] 周巍, 李燕芹, 张星宇, 等. 心肺功能运动试验和静态肺功能用于 COPD 患者应用支气管扩张剂后疗效评定的比较[J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24(4): 331-334.
- [24] Afroditi K. Boutou, Andreas Zafeiridis, Georgia Pitsiou, et al. Cardiopulmonary exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease: An update on its clinical value and applications[J]. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 2020, 40(4): 197-206.
- [25] Watz H, Nder C, Baier M, et al. Effects of indacaterol/glycopyrronium (QVA149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study)[J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2016, 16(1): 95-102.
- [26] Stringer W, Marciniuk D. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) in Pulmonary Rehabilitation (PR) of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients[J]. *COPD Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2018, 15(6): 621-631.
- [27] 胡振红, 王文, 毛从政, 等. 肺康复运动训练在慢性阻塞性肺疾病中的应用与进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 22(5): 359-361.
- [28] Milla K, Tarja L. Estimating the effectiveness of pulmonary rehabilitation for COPD exacerbations: reduction of hospital inpatient days during the following year[J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2017, 22(12): 2763-2769.
- [29] 王凤燕, 王凌伟, 杨宇琼, 等. 慢性阻塞性肺疾病年度研究进展 (2018—2019)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(11): 858-861.
- [30] 芮萌, 段蕴铀. 慢性阻塞性肺疾病肺康复研究进展[J]. *武警医学*, 2020, 31(5): 441-445.
- [31] Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement[J]. *European Respiratory Journal*, 2016, 47(2): 429-435.
- [32] Kjrgaard J L, Juhl C B, Lange P, et al. Early pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of COPD: a randomised controlled trial[J]. *ERJ Open Research*, 2020, 6(1): 00173-2019.
- [33] 李琴, 陈贵华, 虞乐华, 等. 肺康复治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效的系统评价[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(4): 299-304.
- [34] 祝进梅, 张彩虹, 郭洪花, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期运动疗法的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(19): 2384-2388.
- [35] 杨凤娇, 钱钧, 唐肖雄, 等. 有氧训练对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者外周血 IL-6、IL-10 及心肺运动功能的影响[J]. *中国康复*, 2019, 34(8): 420-422.
- [36] 陈玮, 郝建, 蔡秋萍, 等. 外周血 Treg 细胞亚群及其细胞因子与心肺功能在 COPD 稳定期患者中的相关性研究[J]. *浙江临床医学*, 2019, 21(4): 455-457.
- [37] 陈玮, 郝建, 杨艳, 等. 有氧运动对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者外周血调节性 T 细胞亚群与心肺运动功能的干预研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(2): 161-165.
- [38] 姜文君, 鲍军, 王磊, 等. 不同强度有氧训练对轻中度慢性阻塞性肺疾病的作用[J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27(2): 120-124.
- [39] Jeffery M. Mador, Kush M. Comparing various exercise tests for assessing the response to pulmonary rehabilitation in patients with COPD[J]. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 2016, 36(2): 132-139.
- [40] 吴浩, 孙兴国, 顾文超, 等. 心肺运动试验计算个体化目标心率指导男性慢性阻塞性肺疾病患者运动康复的效果观察[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(35): 4323-4327.
- [41] 段文滔, 朱黎明, 戴爱国, 等. COPD 肺康复运动处方的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(16): 1253-1257.
- [42] Neunh userer D, Reich B, Mayr B, et al. Impact of exercise training and supplemental oxygen on submaximal exercise performance in patients with COPD[J]. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 2020, 11(8): 1543-1545.
- [43] Marchetti N, Criner G. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation [J]. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2015, 36(4): 592-608.
- [44] 李云峰, 于松杨, 崔峰鹤. 心肺运动试验在 60 岁以上肺叶切除手术患者术前评估中应用价值评估[J]. *中华全科医师杂志*, 2014, 13(2): 131-132.
- [45] 姚芳, 刘锦铭, 许齐, 等. 慢性阻塞性肺疾病伴肺动脉高压对运动中气体交换的影响[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(5): 348-351.
- [46] James MD, Milne KM, Phillips DB, et al. Dyspnea and Exercise Limitation in Mild COPD: The Value of CPET[J]. *Frontiers in Medicine*, 2020, 13(7): 442-450.
- [47] 李霞, 李容华, 徐林, 等. 高强度间歇训练对老年慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松患者康复效果的临床研究[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(5): 30-34.
- [48] 杜康, 郝建, 钱钧, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并抑郁症患者心肺运动试验研究[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(08): 1432-1434.
- [49] 廖建军, 邓永红, 杨娜, 等. 艾司西酞普兰治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病合并抑郁症的疗效[J]. *国际精神病学杂志*, 2017, 44(3): 499-502.