

• 综述 •

运动振荡呼吸在心力衰竭中的应用

唐毅 综述 柳志红 黄智伟 王勇 审校

(中国医学科学院 北京协和医学院 阜外心血管病医院心内科, 北京 100037)

Application of Exercise Oscillatory Ventilation in Heart Failure

TANG Yi, LIU Zhihong, HUANG Zhiwei, WANG Yong

(Department of Cardiology, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

文章编号:1004-3934(2015)05-0551-04

中图分类号:R541.9;R541.6

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.007

摘要: 在评估心力衰竭患者功能状态及其预后方面,心肺运动试验显示出独特的优势。在亚极量运动状态下所获得的运动振荡呼吸不仅可以反映心力衰竭患者血流动力学的改变,同时可以很好地预测心力衰竭患者的预后。现就运动振荡呼吸的定义、病理生理机制及临床意义进行综述。

关键词: 运动振荡呼吸;心肺运动试验;心力衰竭;临床应用

Abstract: Cardiopulmonary exercise tests can properly evaluate the functionality, condition and prognosis of heart failure. Exercise oscillatory ventilation, gained from the incremental exercise, can reflect the hemodynamics of heart failure and predict the prognosis of heart failure. We created a review regarding the definition, physiopathologic mechanism and clinical significance of exercise oscillatory ventilation.

Key words: exercise oscillatory ventilation; cardiopulmonary exercise testing; heart failure; clinical application

心力衰竭不仅仅表现为心脏收缩或舒张功能障碍,同时会影响呼吸、肾脏、骨骼肌等多个系统。陈-施呼吸即是心力衰竭对呼吸系统的一种影响。陈-施呼吸又名潮式呼吸,是周期性呼吸的一种,其可以发生在休息、睡眠以及运动过程中,发生于运动过程中的潮式呼吸又称运动振荡呼吸。在有症状的左心功能不全的患者中,常可见运动振荡呼吸,其不仅可以反映运动条件下血流动力学的状态,且对心力衰竭患者的预后具有很好的预测意义。血液从肺脏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了心力衰竭患者运动振荡呼吸的发生,但具体机制尚不明确。现就运动振荡呼吸在心力衰竭中的机制、意义及其应用做一综述。

1 运动振荡呼吸的定义

周期性呼吸包括潮式呼吸和比奥呼吸(Biot breathing,又称Biot's呼吸),比奥呼吸是指有规律的呼吸几次后,突然呼吸暂停一段时间,然后又开始呼吸,即周而复始的间停呼吸。潮式呼吸又名Cheyne-Stokes呼吸,其定义为呼吸由浅慢逐渐变为深快,然后再由深快转为浅慢,随之出现一段呼吸暂停后,继而又开始如上变化,潮式呼吸周期可长达30~120 s,暂停期可持续5~30 s^[1]。其不仅可以发生在休息、睡眠中,在运动过程中,同样可见潮式呼吸,被称为运动振荡呼吸^[2]。然而,目前对于运动振荡呼吸的定义尚无统一标准,不同的诊断标准对研究结果会产生一定影响^[3]。目前应用较多的是Sun等^[4]给出的运动振荡呼吸定义,即在运动时,患者通气过程中出现三个及

作者简介:唐毅(1986—),在读博士,主要从事肺血管病研究。Email:da123zhiuoyu@163.com

通信作者:柳志红(1964—),教授,博士生导师,博士,主要从事肺血管病研究。Email:Liuzhihong@fuwai.com

黄智伟(1983—),主治医师,博士,主要从事肺血管病研究。Email:zhiwei Huang@foxmail.com

王勇(1984—),在读博士,主要从事肺血管病研究。Email:tom4215403@163.com

三个以上连续的周期性波动,其幅度超过同步平均通气量的 30%,振荡周期在 40 ~ 140 s,同时该现象在氧脉搏、耗氧量(VO_2)、二氧化碳排出量(VCO_2)、二氧化碳通气当量(VE/VCO_2)、呼吸交换率等三个以上变量中同样可见。然而,由于此定义情况下要求人工对每次呼吸的通气量、每个周期的平均通气、每个周期的时间进行计算,并绘制成图形从而确定心力衰竭患者是否存在运动振荡呼吸,这无疑是个非常耗时的工作。因此,Mayo 临床中心 Olson 等^[5]通过软件建模,包括峰值测定运算法则、正弦波运算法则,做到了自动获取分钟通气量、 VO_2 、 VCO_2 、 VE/VCO_2 等参数的振幅及周期,但是结果显示:与人工计算振荡呼吸的振幅及周期相比较,峰值测定运算法则可以准确地计算振荡呼吸的振幅但却低估了周期,正弦波运算法则可以很好地计算振荡呼吸的周期但却低估了振幅。

2 运动振荡呼吸的机制

2.1 循环时间延迟

正常情况下,中枢及外周的压力和化学感受器感受血液中的压力及化学信号后,通过中枢整合、调节,发出信号指令来调控呼吸及循环,从而实现内环境的稳态^[6]。Mortara 等^[7]研究表明,在心力衰竭患者中,静息状态下的心排血指数以及肺部到耳部的循环时间延长是静息状态下发生周期性呼吸的主要机制,其原因是由于血液中的信号从肺部到达外周化学感受器以及呼吸中枢的时间延长,进而信号反馈时间延长,从而引起呼吸调控的紊乱,导致周期性呼吸的出现。Hall 等^[8]研究表明,肺部到耳部的循环时间与振荡呼吸的周期成正相关,而与心排血指数成负相关。Dhakal 等^[9]进一步研究表明,与没有振荡呼吸的心力衰竭患者相比,存在振荡呼吸的心力衰竭患者其静息及运动状态下的血流动力学明显紊乱,表现为:右房压、肺动脉平均压、肺毛细血管楔压更高,心排血指数更低。多因素回归分析表明:运动状态下的心排血指数是运动振荡呼吸的主要预测指标,且心排血指数的大小与运动振荡呼吸的幅度及长度成负相关(r 分别为 -0.60、-0.71)。

2.2 外周化学感受器敏感性增强

在心力衰竭患者中,外周化学感受器敏感性增强可能导致运动过程中交感神经过度激活、过度通气以及压力感受器敏感性的下降,从而引起中枢对心肺的调节异常。如氧分压或者二氧化碳分压(PaCO_2)的轻微改变即可引起中枢对心肺较大的调节。Lahiri 等^[10]通过实验证实,在静息状态下增强外周化学感受器敏感性可以引起振荡呼吸,而给予充分供氧后可以终止

振荡呼吸。Ponikowski 等^[11]同样证实了上述结果并通过进一步研究发现,双氢可待因可通过减弱外周化学感受器的敏感性从而减少振荡呼吸的发生。上述研究是针对静息状态下的振荡呼吸;而在运动状态下振荡呼吸,Dhakal 等^[9]研究发现静息及前 6 min 运动状态下,动脉血 PaCO_2 和动脉血氧分压与运动振荡呼吸无关,运动振荡呼吸的宽度及幅度与平均 PaCO_2 也无关,其结果与 Agostoni 等^[12]的结果一致,提示 PaCO_2 通过对外周化学感受器的刺激不是触发运动振荡呼吸的决定因素。Corra 等^[13]研究发现,在睡眠以及运动状态下,振荡呼吸未能完全重合,提示在睡眠及运动状态下发生振荡呼吸的病理生理机制可能存在差异,而且在运动状态下,外周化学感受器敏感性增加到何种程度可以引起振荡呼吸也存在争议。因此,有待进一步研究了解在运动状态下外周化学感受器敏感性在振荡呼吸中所扮演的角色。

2.3 肺淤血

Roberts 等^[14]研究发现在静息状态下,肺淤血可通过刺激肺部 J 点感受器,经迷走神经传入刺激延髓呼吸中枢,进而引起浅快呼吸、低碳酸血症以及振荡呼吸。Lorenzi-Filho 等^[15]研究表明,在肺毛细血管楔压升高的患者中,其 PaCO_2 较低,推测可能是肺淤血对延髓呼吸中枢的刺激导致过度通气所致。Christie 等^[16]通过阻塞肺静脉引起肺部淤血引发了振荡呼吸。而 Dhakal 等^[9]研究表明,同样在心力衰竭中,存在振荡呼吸的患者,其肺动脉平均压、肺毛细血管楔压、右房压明显高于无振荡呼吸者,然而在运动过程中,一些患者的肺毛细血管楔压升高,但其运动振荡呼吸却消失,多因素回归分析显示:心排血指数,而非肺毛细血管楔压,是心力衰竭患者出现运动振荡呼吸的独立预测因子。因此,上述结果支持血流动力学的改变才是引起心力衰竭患者振荡呼吸的根本因素,从而引起人们对肺淤血可导致振荡呼吸的争议。

2.4 肌动力感受器

静息状态下,心力衰竭患者中骨骼肌代谢可增强肌动力感受器的信号传导(ergoreflex signaling),从而增强中枢化学感受器的信号传导并进一步引起振荡呼吸。而在运动状态下,此种改变更加明显^[8]。但是在心力衰竭患者中,肌动力感受器对高通气的影响与振荡呼吸研究较少,其具体关系还有待进一步研究。

因此,目前关于运动振荡呼吸的具体机制尚无明确、统一的认识,其中心力衰竭所致血流动力学的紊乱可能扮演了重要的角色,而外周化学感受器以及肌动力感受器的异常也部分参与了运动振荡呼吸的调控。

3 运动振荡呼吸的临床意义

3.1 病情评估

在有症状的左心功能不全的患者中,19%~51%存在运动振荡呼吸,而在射血分数正常的心力衰竭患者中,31%存在运动振荡呼吸^[4,17-18]。Murphy 等^[19]研究表明,在平均 NYHA 分级 <2.5 级和/或峰值 $\text{VO}_2 > 14 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的患者中,12%~36%的患者存在运动振荡呼吸,而在平均 NYHA 分级 >2.5 级和/或峰值 $\text{VO}_2 < 12 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的患者中,45%~51%的患者存在运动振荡呼吸,说明运动振荡呼吸与心力衰竭严重性相关,多因素分析也显示,运动振荡呼吸是心力衰竭患者预后的独立预测指标。Kato 等^[20]进一步研究表明,运动振荡呼吸的周长与心脏病患者心脏储备功能存在相关性。

3.2 运动振荡呼吸的动态改变

Murphy 等^[19]研究发现,在心力衰竭合并肺动脉高压患者中,使用西地那非 12 周后,运动振荡呼吸的幅度 $[(7.8 \pm 1.3) \sim (6.3 \pm 1.4)\text{L}]$ 及长度 $[(70 \pm 8) \sim (57 \pm 4)\text{s}]$ 均减小,而心排血量指数升高 $(18 \pm 6)\%$ 。Zurek 等^[21]对 52 例稳定的心力衰竭合并有运动振荡呼吸的患者进行 3 个月的运动训练,结果表明:与对照组相比,71.2%的患者运动振荡呼吸消失,且运动振荡呼吸幅度的改变与处于呼吸补偿点的潮气末 PaCO_2 、 VE/VCO_2 改变具有相关性(r 分别为 0.60、0.456),同时伴随有呼吸频率下降、潮气量增加,提示运动训练可能改善横膈肌功能、减轻肺淤血以及外周肌动力和化学感受器。Kazimierczak 等^[22]的研究表明,3 个月的夜间伺服通气使 8 例患者中 7 例患者振荡呼吸得到改善,而通过使用米力农或心脏移植、吸气肌的训练、吸入二氧化碳或使用乙酰唑胺同样可以改善心力衰竭患者的运动振荡呼吸^[23-25]。

3.3 预测预后

Leite 等^[26]对 25 例合并有运动振荡呼吸的心力衰竭患者进行了最长达 49.7 个月(平均 15.3 个月)的随访,结果显示:单因素回归分析发现,运动振荡呼吸、心功能分级、血清去甲肾上腺素水平、峰值氧耗量均与患者预后相关;但是多因素回归分析仅发现运动振荡呼吸是心力衰竭患者死亡的唯一独立预测因子。Sun 等^[4]对 118 例心力衰竭患者进行 6 个月的随访研究表明:单因素回归分析显示,增加的 VE/VCO_2 最低值(lowest $\text{VE}/\text{VCO}_2 > 155\%$ 预计值)是预测心力衰竭患者死亡的最好因子;但在逐步回归分析中,结合运动振荡呼吸,预测死亡的风险比从 9.4 上升到 38.9($P < 0.001$),而且峰值氧脉搏、无氧阈、 VE/VCO_2 、峰值氧耗量结合运动振荡呼吸后同样可以预测心力衰竭患

者的死亡风险。同样 Guazzi 等^[27]研究显示,在氨基末端 B 型利钠肽的基础上结合运动振荡呼吸,是心力衰竭患者心血管死亡最强的预测因子。Nathan 等^[28]研究表明,在 253 例行 Fontan 手术的患者中,37.5% 的患者存在运动振荡呼吸。存在运动振荡呼吸的患者 NYHA 分级高、 VE/VCO_2 高。平均随访 5.5 年,结果显示:存在运动振荡呼吸的患者其死亡或移植的风险明显增加($HR = 3.9, 95\% CI 1.5 \sim 10.0, P = 0.002$)。2015 年, Cornelis 等^[3]对 19 篇文献 3 032 例患者进行了 meta 分析,结果表明:存在运动振荡呼吸的心力衰竭患者发生不良事件的风险为无运动振荡呼吸患者的 4 倍。

4 展望

从 19 世纪 Cheyne 和 Stokes 开始认识周期性呼吸至今,人们对周期性呼吸的认识已长达 2 个多世纪,虽然很多问题得到了很好的认识,包括运动振荡呼吸的定义、病理生理机制、临床意义,但是仍然存在很多未解的地方。如孙兴国^[29]提出整体整合生理学新理论体系,其认为延髓中枢化学感受器与肺通气、动脉氧分压强弱交替的“时相错位”和左心室“混合室”效应结合可以很好地解释心力衰竭患者潮式呼吸的发生机制。该理论的提出对进一步认识振荡呼吸开辟了新的思路。同时心脏同步化治疗,利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂等药物的使用是否可以改善心力衰竭患者的运动振荡呼吸?如果心力衰竭患者运动振荡呼吸得到改善,其是否意味着患者预后的改善?这些问题目前尚无答案,但相信随着未来科学技术的进步以及更多的基础、临床研究的深入,人们对运动振荡呼吸的认识会更加清晰、明朗。

【参考文献】

- [1] 万学红,卢雪峰. 诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:129-130.
- [2] Tomita Y, Kasai T, Kisaka T, et al. Altered breathing syndrome in heart failure: newer insights and treatment options[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2015, 12(2):158-165.
- [3] Cornelis J, Taeymans J, Hens W, et al. Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation—A systematic review and descriptive meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 182:476-486.
- [4] 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.
- [5] Olson TP, Johnson BD. Quantifying oscillatory ventilation during exercise in patients with heart failure[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2014, 190:25-32.
- [6] 丁东杰. 呼吸中枢与呼吸调节[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 9:14-17.
- [7] Mortara A, Sleight P, Pinna GD, et al. Association between hemodynamic impairment and Cheyne-Stokes respiration and periodic breathing in chronic stable congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84(8):900-904.
- [8] Hall MJ, Xie A, Rutherford R, et al. Cycle length of periodic breathing in pa-

- tients with and without heart failure[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,1996,154 (2 Pt 1):376-381.
- [9] Dhakal BP, Murphy RM, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation in heart failure[J]. *Trends Cardiovasc Med*,2012,22(7):185-191.
- [10] Lahiri S, Hsiao C, Zhang R, et al. Peripheral chemoreceptors in respiratory oscillations[J]. *J Appl Physiol*,1985,58(6):1901-1908.
- [11] Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity[J]. *Circulation*, 1999, 100 (24): 2418-2424.
- [12] Agostoni P, Apostolo A, Albert RK. Mechanisms of periodic breathing during exercise in patients with chronic heart failure[J]. *Chest*,2008,133(1):197-203.
- [13] Corra U, Pistono M, Mezzani A, et al. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure:prognostic importance and interdependence[J]. *Circulation*,2006,113(1):44-50.
- [14] Roberts AM, Bhattacharya J, Schultz HD, et al. Stimulation of pulmonary vagal afferent C-fibers by lung edema in dogs[J]. *Circ Res*,1986,58(4):512-522.
- [15] Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, et al. Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure[J]. *Eur Respir J*,2002,19(1):37-40.
- [16] Christie RV, Hayward GW. Periodic changes in respiratory depth, produced by changes in the lung[J]. *J Physiol*,1943,102(1):88-94.
- [17] Arena R, Myers J, Abella J, et al. Prognostic value of timing and duration characteristics of exercise oscillatory ventilation in patients with heart failure[J]. *J Heart Lung Transplant*,2008,27(3):341-347.
- [18] Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, et al. Exercise oscillatory breathing in diastolic heart failure:prevalence and prognostic insights[J]. *Eur Heart J*,2008,29 (22):2751-2759.
- [19] Murphy RM, Shah RV, Malhotra R, et al. Exercise oscillatory ventilation in systolic heart failure: an indicator of impaired hemodynamic response to exercise[J]. *Circulation*,2011,124(13):1442-1451.
- [20] Kato J, Koike A, Hoshimoto-Iwamoto M, et al. Relation between oscillatory breathing and cardiopulmonary function during exercise in cardiac patients[J]. *Circ J*,2013,77(3):661-666.
- [21] Zurek M, Corra U, Piepoli MF, et al. Exercise training reverses exertional oscillatory ventilation in heart failure patients[J]. *Eur Respir J*,2012,40(5):1238-1244.
- [22] Kazimierzczak A, Krzyzanowski K, Wierzbowski R, et al. Resolution of exercise oscillatory ventilation with adaptive servoventilation in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration: preliminary study[J]. *Kardiologia Pol*, 2011,69(12):1266-1271.
- [23] Ribeiro JP, Knutzen A, Rocco MB, et al. Periodic breathing during exercise in severe heart failure. Reversal with milrinone or cardiac transplantation[J]. *Chest*,1987,92(3):555-556.
- [24] Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, et al. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(5):761-768.
- [25] Apostolo A, Agostoni P, Contini M, et al. Acetazolamide and inhaled carbon dioxide reduce periodic breathing during exercise in patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*,2014,20(4):278-288.
- [26] Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation[J]. *J Am Coll Cardiol*,2003,41(12):2175-2181.
- [27] Guazzi M, Boracchi P, Labate V, et al. Exercise oscillatory breathing and NT-proBNP levels in stable heart failure provide the strongest prediction of cardiac outcome when combining biomarkers with cardiopulmonary exercise testing[J]. *J Card Fail*, 2012,18(4):313-320.
- [28] Nathan AS, Loukas B, Moko L, et al. Exercise oscillatory ventilation in patients with fontan physiology[J]. *Circ Heart Fail*,2015,8(2):304-311.
- [29] 孙兴国. 整体整合生理学医学新理论体系:人体功能一体化自主调控[J]. *中国循环杂志*,2013,28(2):88-92.

收稿日期:2015-04-29 修回日期:2015-07-07