

## · 综述 ·

心肺运动试验应用于系统性硬化病  
相关肺动脉高压筛查的研究进展

张毅 罗勤 赵智慧 赵青 柳志红

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院, 北京 100037)

**【摘要】** 肺动脉高压是结缔组织病的严重并发症之一,其中以系统性硬化病相关肺动脉高压和系统性红斑狼疮相关肺动脉高压最为常见。因早期症状不明显,大多数系统性硬化病相关肺动脉高压直至出现严重的临床症状,以及功能状态严重受损时才被确诊。虽然目前有一些有效的筛查手段,但它们在适用人群、特异度和阴性预测值等方面尚不能令人满意。心肺运动试验是评估患者运动耐量的金标准。通过比较合并与不合并肺动脉高压的系统性硬化病患者,在运动负荷状态下心肺功能的差异,或许能为系统性硬化病相关肺动脉高压的筛查开拓出新的道路。现就近年来心肺运动试验应用于系统性硬化病相关肺动脉高压筛查的研究进展做一综述。

**【关键词】** 心肺运动试验;系统性硬化病;肺动脉高压;筛查

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.07.001

Cardiopulmonary Exercise Test for Screening of Systemic  
Sclerosis-Associated Pulmonary Hypertension

ZHANG Yi, LUO Qin, ZHAO Zhihui, ZHAO Qing, LIU Zhihong

(Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

**【Abstract】** Pulmonary hypertension is one of the serious complications of connective tissue. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension and systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension are the most common. Most individuals present with severe symptoms and significant functional impairment at diagnosis, because they tend to be asymptomatic at early stage. Although there are some effective screening methods, they are not satisfactory in terms of applicable population, specificity and negative predictive value. Cardiopulmonary exercise test is the gold standard for the assessment of exercise capacity. By comparing the difference of cardiopulmonary function between patients with and without pulmonary hypertension under exercise load, it may open up a new way for the screening of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. This article reviews the research progress of cardiopulmonary exercise test in screening systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in recent years.

**【Key words】** Cardiopulmonary exercise test; Systemic sclerosis; Pulmonary hypertension; Screening

在各种类型的结缔组织病(connective tissue diseases, CTD)中,系统性硬化病(systemic sclerosis, SSc)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、原发性干燥综合征和类风湿关节炎可并发动脉型肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH),其中又以SSc-PAH和SLE-PAH最为常见<sup>[1]</sup>。PAH是CTD的严重并发症之一,归属于第一大类的肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)。PAH在SSc患者中的患病率为5%~10%<sup>[2-4]</sup>,但占了SSc患者死亡原因

的1/3<sup>[5]</sup>。由于SSc患者有不同程度的关节和肌肉的炎症,他们活动量通常较小。因此,呼吸困难和疲乏等PAH的典型症状在早期可能并不明显,从而容易被患者和临床医师忽视。临床实践中也表明,79%的SSc-PAH初诊患者的心功能为Ⅲ~Ⅳ级<sup>[6]</sup>。而且在肺动脉平均压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)轻度升高[即(21~24)mm Hg(1 mm Hg=0.133 3 kPa)]的SSc患者中,有33%~42%会最终进展为SSc-PAH(mPAP≥25 mm Hg)<sup>[7-8]</sup>。Humbert等<sup>[9]</sup>发现,相较于

基金项目:首都临床特色应用研究(Z181100001718200);北京市自然科学基金(7202168)

通信作者:柳志红, E-mail: zhihongliufuwai@163.com

那些因出现症状才就医而确诊 SSc-PAH 的患者,经主动筛查而确诊的患者有更好的心功能、血流动力学参数和远期生存率。多项研究表明 PAH 靶向药物可改善 CTD-PAH 患者的预后<sup>[10-11]</sup>。鉴于 SSc-PAH 患病率较高,预后差,早期症状不明显以及药物治疗有效,这就要求临床医师积极主动地来识别那些处于临床前阶段的无症状患者,从而通过早期干预来改变 SSc-PAH 的自然病史和改善预后。

右心导管检查(right heart catheterization, RHC)是确诊 PAH 的金标准,但它是一个有创的操作。在静脉穿刺插管和血流动力学监测的过程中,会出现局部血肿和心律失常等并发症。显然,RHC 并不能常规应用于 SSc-PAH 的筛查。虽然近年来出现了一些基于超声等无创技术的筛查流程,但它们还有诸多不足之处<sup>[12-14]</sup>。这里以 DETECT<sup>[15]</sup> 筛查流程为例,它的纳入标准之一是要求 SSc 患者的肺一氧化碳弥散量 $<60\%$ 。但约 10% 的 SSc-PAH 患者,其一氧化碳弥散量 $\geq 60\%$ 。因此,这部分患者会被 DETECT 漏掉。而且,研究者在设计 DETECT 筛查流程时,为了尽量避免漏诊,选择了以高灵敏度(96%)优先的策略,导致了特异度(48%)和阳性预测值(35%)偏低,这意味着有 65% 的 DETECT 阳性患者可能会接受不必要的 RHC。

心肺运动试验(cardiopulmonary exercise test, CPET)可在运动状态下客观、准确、定量和整体地评估受试者的心脏和肺循环功能状态<sup>[16-18]</sup>。2012 年,欧洲心血管预防与康复学会和美国心脏学会就联合推荐将 CPET 应用于疑诊或已确诊 PAH 患者的临床评估中<sup>[19]</sup>。在运动负荷状态下,合并与不合并 PAH 的 SSc 患者心肺功能的差异可能会被放大,通过识别这种差异,或许能为 SSc-PAH 的筛查开拓出新的道路。现就近年来 CPET 应用于 SSc-PAH 筛查的研究进展做一综述。

## 1 CPET 用于 SSc-PAH 筛查的可行性

(1) CPET 是比较安全的检查方法,只要患者临床症状稳定(心功能 I ~ III 级)就可进行<sup>[20]</sup>。(2) SSc 患者不仅可因合并 PAH 而出现劳力性呼吸困难,还可因合并间质性肺病或心脏受累(心包积液、心肌梗死和心力衰竭等)而出现劳力性呼吸困难<sup>[21]</sup>。因 CPET 能综合地评估心肺系统对运动负荷的反应,且 CPET 设备支持同期进行肺功能检查,是目前被推荐应用于评估劳力性呼吸困难的原因<sup>[19]</sup>。既往研究表明,当峰值摄氧量(peak oxygen uptake, peak  $\text{VO}_2$ )降低、峰值呼气末二氧化碳分压(peak partial pressure of end-tidal carbon dioxide, peak Pet $\text{CO}_2$ )降低和每分通气量/二氧化碳排出量(minute ventilation/carbon dioxide

discharge,  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ )的斜率升高同时出现时,提示患者存在肺血管病变<sup>[22-23]</sup>。(3) CPET 测得的指标和 RHC 结果有较好的相关性<sup>[24-26]</sup>。例如,Correale 等<sup>[24]</sup>发现,在 PH 患者中, $\text{VE}/\text{VCO}_2$ 与 mPAP( $r=0.36, P=0.031$ )和肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)( $r=0.41, P=0.029$ )均呈正相关。Pudasaini 等<sup>[26]</sup>发现,在 SLE-PAH 患者中,PVR 与 peak Pet $\text{CO}_2$ ( $r=-0.63, P<0.005$ )、峰值氧脉搏(peak oxygen uptake/heart rate, peak  $\text{VO}_2/\text{HR}$ )( $r=-0.56, P<0.005$ )以及摄氧效率斜率( $r=-0.67, P<0.005$ )有相关性。(4) 目前已有的研究结果支持将 CPET 应用于 PH 的筛查。为了在 BMPR2 基因携带者中筛查 PH, Montani 等<sup>[27]</sup>综合了前人的成果,建立了一套基于 CPET 的预测模型,和 RHC 的结果有较好的一致性。另外,相较于单独应用超声,将超声和 CPET 联合应用,可提高 PH 筛查手段的灵敏度与特异度。Held 等<sup>[28]</sup>报道,CPET 可识别超声漏诊的慢性血栓栓塞性 PH 患者。Zhao 等<sup>[29]</sup>报道,对于超声结果提示为 PH 中度可能的患者,联合应用 CPET 和超声可提高诊断的特异度。

## 2 CPET 用于 SSc-PAH 筛查的临床探索

### 2.1 单独应用 CPET

既往的研究明确了正常人、PAH 患者[peak  $\text{VO}_2$ 、无氧阈值、peak  $\text{VO}_2/\text{HR}$ 、 $\text{VO}_2$ 增量改变/功率增量改变以及无氧阈值时的呼气末二氧化碳分压(partial pressure of end-tidal carbon dioxide, Pet $\text{CO}_2$ )均降低,且  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ 在无氧阈值或呼吸代偿点升高]以及左心室功能异常患者(peak  $\text{VO}_2$ 、无氧阈值、peak  $\text{VO}_2/\text{HR}$ 以及  $\text{VO}_2$ 增量改变/功率增量改变均降低,且不伴运动诱发的低氧血症、呼吸商 $<1$ 以及无氧阈值时的 Pet $\text{CO}_2$ 降低)的 CPET 参数特征<sup>[30]</sup>。Dumitrescu 等<sup>[30]</sup>前瞻性地纳入了 28 例超声估测肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP) $\leq 35$  mm Hg,无可疑 PAH 症状的 SSc 患者,在分析这些患者的 CPET 结果后,按上述标准将他们进行分类。最终有 11 例被分到了肺血管病变组,5 例被分到了左心室功能异常组,12 例被分到了正常组。在该研究中,Dumitrescu 等未给患者做 RHC 去验证分组结果,自然无法知道灵敏度和特异度等信息。他们也未进行随访以观察肺血管病变组的患者有多少最终进展为 SSc-PAH。所以这只是一个非常初步的研究,提示在超声阴性、无可疑 PAH 症状的 SSc 患者之间,CPET 数值特征存在差异,并且有一部分人的特征和 PAH 相同。类似的,Boutou 等<sup>[21]</sup>回顾性纳入了 78 例有劳力性呼吸困难或运动耐量受限的 SSc 患者[PASP 中位数(四分位数间距)为 32(20~70) mm Hg]。他们在 Dumitrescu 等<sup>[30]</sup>的分类

标准基础上略作修改后(划分至肺血管病变组的标准:peak  $\text{VO}_2$  和无氧阈值降低,  $\text{PetCO}_2$  增量为负以及  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  在无氧阈值时升高。即使 peak  $\text{VO}_2$  和无氧阈值正常,若  $\text{PetCO}_2$  增量为负以及  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  在无氧阈值时升高,仍划归为肺血管病变组),分析了这 78 例患者的 CPET 结果,并将他们分为正常组、呼吸受限组、左心室功能异常组和肺血管病变组。当然,该研究也有着类似的缺陷。

Bernstein 等<sup>[31]</sup>用台阶试验(相当于简化版的 CPET)评估了  $\text{PetCO}_2$  和 mPAP 的关系。他们回顾性地纳入 19 例 SSc 患者,其中有 15 例被证实有 PH(11 例为 PAH,1 例为肺疾病引起的 PH,3 例为多种因素引起的 PH),发现  $\text{PetCO}_2$  与 mPAP ( $r = -0.82$ ,  $P = 0.0001$ ) 和 PVR ( $r = -0.82$ ,  $P = 0.0002$ ) 有良好的相关性。在校正了年龄、性别以及 RHC 与台阶试验之间的间隔时间后,  $\text{PetCO}_2$  仍和 mPAP 相关( $\beta = -1.91$ ,  $P = 0.001$ )。并且,他们还报告应用  $\text{PetCO}_2$  来筛查 SSc-PH,其灵敏度(100%)、特异度(75%)、阳性预测值(93.8%)及阴性预测值(100%)均比超声(分别为 80%、25%、80% 和 25%)和肺功能检查(分别为 91.7%、75%、91.7% 和 75%)好。Bernstein 等<sup>[32]</sup>随后又在横断面研究中探讨了在合并与不合并 PH 的 SSc 患者之间,由台阶试验测得的  $\text{PetCO}_2$  和  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  是否有所不同。他们回顾性地纳入 27 例有劳力性呼吸困难的 SSc 患者,其中 6 例为 PAH,2 例为左心疾病所致 PH,10 例为多种因素引起的 PH。研究发现 SSc-PH 患者的  $\text{PetCO}_2$  更低[中位数(四分位数间距):  $-2.1(-5.1 \sim 0.7)$  mm Hg vs  $1.2(-0.7 \sim 5.4)$  mm Hg,  $P = 0.035$ ],  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  更高[中位数(四分位数间距):  $53.4(39.0 \sim 64.1)$  vs  $36.4(31.9 \sim 41.1)$ ,  $P = 0.035$ ]。在 CT 提示合并间质性肺病的亚组中,SSc-PH 患者的  $\text{PetCO}_2$  也比不合并 SSc-PH 的患者低。Bernstein 等<sup>[31-32]</sup>的两项研究提示,台阶试验可识别合并与不合并 SSc-PH 患者之间的心肺功能差异,从而有潜力应用于 SSc-PH 的早期筛查。

Dumitrescu 等<sup>[33]</sup>第一次报道了用标准的 CPET 去筛查 SSc-PAH。他们前瞻性地纳入了 173 例疑诊(症状、超声和肺功能检查等)SSc-PAH 的患者,并根据 RHC 结果,将他们分为正常组(115 例)、PAH 组(48 例)和孤立性毛细血管后性 PH 组(10 例),随后利用受试者操作特征曲线去评估 CPET 识别 SSc-PAH 和非 SSc-PAH 患者(正常组+孤立性毛细血管后性 PH 组)的能力。他们发现 peak  $\text{VO}_2$  的曲线下面积(area under the curve, AUC)最高(0.891),其次是 peak  $\text{PetCO}_2$ (AUC 0.851),  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  最低值(AUC 0.850)

和无氧阈值(AUC 0.842)。相较于单独应用 peak  $\text{VO}_2$  (AUC 0.891),将 peak  $\text{VO}_2$ 、 $\text{PetCO}_2$  和  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  联合应用,并未显著提高 CPET 识别 PAH 的能力(AUC 0.908)。173 例 SSc 患者中,有 38 例 peak  $\text{VO}_2 > 18.7 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$ ,其中无一例合并 PAH(灵敏度 100%,特异度 30.9%,阴性预测值 100%)。相对应的,15 例 PAH 患者的  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  最低值均  $>45.5$  (即阳性预测值 100%)。在轻度 PAH 患者中( $\text{mPAP} \leq$  本研究 PAH 患者 mPAP 的中位数,即 37 mm Hg)进行的亚组分析得到了类似的结果:peak  $\text{VO}_2$  (AUC 0.811)、peak  $\text{PetCO}_2$  (AUC 0.756)、 $\text{VE}/\text{VCO}_2$  最低值(AUC 0.748)和无氧阈值(AUC 0.718)。由于被漏诊的 SSc-PAH 患者肺动脉楔压均较高,作者又在肺动脉楔压  $< 12$  mm Hg 和  $\geq 12$  mm Hg 的 SSc-PAH 患者中做了亚组分析,结果表明前者的 AUC 更高[peak  $\text{VO}_2$  (AUC: 0.934 vs 0.775)、peak  $\text{PetCO}_2$  (AUC: 0.896 vs 0.750)、 $\text{VE}/\text{VCO}_2$  最低值(AUC: 0.890 vs 0.739)和无氧阈值(AUC: 0.882 vs 0.769)]。需特别指出的是,该项研究表明 CPET 可将 SSc-PAH 和孤立性毛细血管后性 PH 区分开。这非常有利于 SSc-PAH 的诊治:一方面 CTD 患者合并的 PH 不一定是 PAH,还可由左心疾病引起或弥漫性实质性肺疾病引起等。另一方面,对于左心疾病引起的 PH,其治疗方案与 PAH 有着根本性的不同<sup>[34]</sup>。

## 2.2 超声联合 CPET

既往研究表明运动负荷或低氧刺激下,若超声估测的 PASP  $>40$  mm Hg,或运动负荷下峰值运动状态下 PASP/峰值摄氧量占预计值的百分比( $\text{peak PASP}/\text{peak VO}_2\% \text{pred}$ )  $>0.6$ ,则提示患者存在早期肺血管功能异常<sup>[35]</sup>。但运动负荷下的 PASP 升高程度和患者的运动量有关,即使在健康人中,运动负荷下的 PASP 也可能  $>40$  mm Hg<sup>[36]</sup>。因此,Reichenberger 等<sup>[35]</sup>利用 peak  $\text{VO}_2$  校正后的 PASP(即  $\text{peak PASP}/\text{peak VO}_2\% \text{pred}$ ),来评估患者是否存在早期肺血管功能异常,并以同期在低氧环境中测得的超声数值作为参考标准。他们一共纳入 33 例超声阴性和无呼吸系统症状(如劳力性呼吸困难)的 SSc 患者,根据运动负荷和低氧刺激下 PASP 是否  $>40$  mm Hg,将患者分为正常组和肺血管高反应组。有 5 例患者运动负荷超声的分组结果与低氧刺激的结果不一致。当用 peak  $\text{VO}_2$  来校正这 5 例患者的 PASP 后,其分组结果则和低氧刺激保持一致。该项研究表明  $\text{peak PASP}/\text{peak VO}_2\% \text{pred}$  是比运动负荷下 PASP 更好地评估患者是否存在早期肺功能异常的手段。

### 2.3 DETECT 联合 CPET

由于 DETECT<sup>[17]</sup> 筛查 SSc-PAH 的特异度 (48%) 和阳性预测值 (35%) 较低, 所以有 65% 的 DETECT 阳性人群接受了不必要的 RHC。Santaniello 等<sup>[37]</sup> 探究了在 DETECT 阳性人群中, 加用 CPET 能否改善这种情况。他们前瞻性地筛查了 96 例适用 DETECT 筛查流程的患者, 最终有 54 例为 DETECT 阳性。其中毛细血管前性 PH 有 23 例 (PAH 17 例, 非 PAH 6 例), 毛细血管后性 PH 3 例, 非 PH 28 例。笔者发现, 当用 VE/VCO<sub>2</sub> 斜率 > 39 来筛查 SSc-PAH 时, 可把需进行 RHC 的人数从 54 例降低到 25 例, 且无任何漏诊 (灵敏度 100%, 特异度 77.8%, 阳性预测值 63.6%, 阴性预测值 100%)。与 Dumitrescu 等<sup>[33]</sup> 的结果不同, 该项研究的作者报告 peak VO<sub>2</sub> 不能提升 DETECT 的筛查能力。这可能是由于两项研究所纳入的研究人群不同所致。

### 3 CPET 的局限性与未来的研究方向

虽然目前学术界在 CPET 应用于 SSc-PAH 筛查这一领域取得了一些可喜的成果, 但临床医师应牢记筛查试验的结果不能替代金标准检查 (即 RHC)。此外, 在临床实际应用 CPET 时也会面临不少问题。比如 CTD 或多或少会造成肌肉和关节的功能障碍, 部分患者可能无法耐受 CPET 检查, 这类患者究竟占多大比例还需未来的研究来揭示。而且 CPET 检查的实施和报告的解读也有一定的技术门槛, 在基层医院可能还无法推广, 不利于 SSc-PAH 患者就近定期复诊。

在本文着重介绍的 6 个研究中, 有 3 个 (还有 1 个未明确指出) 是在有疑似 PH 症状和表现的人群中进行的。一方面, 这可能会导致 CPET 筛查 SSc-PAH 的能力被夸大; 另一方面, 这也与筛查的初衷略有不符 (即识别那些处于临床前阶段和无症状的患者, 从而通过早期干预来改变 SSc-PAH 的自然病史和改善预后)。目前的研究也未回答 CPET 结果阴性的患者应如何进行随访的问题。未来的研究应尽量前瞻性地纳入超声阴性和无疑似 PH 症状的患者, 并对他们进行长期随访, 以进一步确认 CPET 筛查 SSc-PAH 的能力, 并建立 CPET 随访策略。

近年来, 有研究表明 PAH 患者在运动负荷下, 还存在摄氧效率平台和摄氧效率斜率 (均为反映通气效率的指标) 降低的情况<sup>[29, 38-39]</sup>, 这些指标能否用于 SSc-PAH 的筛查还需进一步的研究来探讨。

除了 DETECT<sup>[17]</sup>, 目前可用于筛查 SSc-PAH 的方法还有澳大利亚硬皮病工作组推荐的 ASIG<sup>[40]</sup>, 法国专家共识推荐的 ItinerAIR<sup>[41]</sup> 以及《2015 欧洲肺动脉高压诊断与治疗指南》<sup>[34]</sup> 推荐的单用超声心动图。将

CPET 与这些筛查方法联合应用能不能提高其筛查能力, 或将这些筛查方法综合考虑, 重新建立一个包含 CPET 的筛查方法, 其筛查能力如何, 这是非常值得探讨的问题。

如前所述, SSc-PAH 和 SLE-PAH 是最常见的 CTD-PAH, 但它们在东、西方国家的分布又有不同。在西方国家的 CTD-PAH 患者中, 以 SSc-PAH 最为常见, 比如美国 (SSc-PAH 为 62.2%, SLE-PAH 为 17.2%)<sup>[42]</sup>, 英国 (SSc-PAH 为 74%, SLE-PAH 为 8%)<sup>[43]</sup>。而在东亚国家中, 则以 SLE-PAH 最为常见, 比如中国 (SSc-PAH 为 6%, SLE-PAH 为 49%)<sup>[44]</sup>, 韩国 (SSc-PAH 为 28.7%, SLE-PAH 为 35.1%)<sup>[45]</sup>, 日本 (SSc-PAH 为 19%, SLE-PAH 为 29%)<sup>[46]</sup>。目前还无关于 SLE-PAH 筛查策略的研究发表。前述 DETECT<sup>[17]</sup> 等筛查方法是为 SSc-PAH 设计的, 再加上 SLE-PAH 和 SSc-PAH 在临床特征上有诸多不同<sup>[47]</sup>, 能否把它们照搬至 SLE-PAH 有待研究。目前有一项计划纳入 1 800 例中国 CTD 患者的临床试验, 旨在探讨能否用超声等技术去筛查 SLE-PAH<sup>[48]</sup> (clinicaltrials.gov, NCT03446339)。但遗憾的是, 该项研究未使用 CPET 去评估 CTD 患者。另外在第六届世界肺高血压会议<sup>[49]</sup> 上, 将 PH 的血流动力学标准 mPAP 从 25 mm Hg 降低到了 20 mm Hg, 未来的研究也应去评估 CPET 在新的血流动力学标准下筛查 PH 的能力。最后, 国内关于 CTD-PAH 方面的研究还较少。期待国内风湿免疫、呼吸内科和心血管内科领域的学者能在这个领域做更多的探索, 在验证和总结国外研究成果的基础上, 建立起科学、有效和适合于国人的 CTD-PAH 筛查流程。

### 4 总结

目前的研究表明, 将 CPET 单独应用于 SSc-PAH 的筛查是可行的, 而把 CPET 和现有的筛查手段联合应用, 则可提高现有筛查手段识别 SSc-PAH 的能力。未来的研究应着重于纳入临床前和无疑似 PH 症状的患者, 并加强随访工作, 以便进一步评估 CPET 早期筛查 SSc-PAH 的能力。将近年新提出的 CPET 指标应用于 SSc-PAH 的筛查, 或把 CPET 与现有的其他筛查手段联合起来应用于 SSc-PAH 的筛查, 都是值得研究的方向。

**作者贡献** 文章构思: 柳志红、罗勤; 查阅文献: 罗勤、赵智慧、赵青、张毅; 撰稿: 张毅; 修改稿件: 柳志红、罗勤、赵智慧、赵青、张毅。

**利益冲突** 无。

### 参考文献

- [1] Babu AS, Morris NR, Arena R, et al. Exercise-based evaluations and interventions

- for pulmonary hypertension with connective tissue disorders [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12(7):615-622.
- [2] Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies [J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(11):2290-2298.
- [3] Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(11):1088-1093.
- [4] Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(12):3792-3800.
- [5] Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(7):940-944.
- [6] Launay D, Sibon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(12):1940-1946.
- [7] Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(4):1074-1084.
- [8] Coghlan JG, Wolf M, Distler O, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(4):1701197.
- [9] Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(11):3522-3530.
- [10] Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2):1602493.
- [11] Coghlan JG, Galie N, Barberà JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(7):1219-1227.
- [12] Lau EM, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(3):143-155.
- [13] Young A, Nagaraja V, Basiliou M, et al. Update of screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 48(6):1059-1067.
- [14] Bruni C, de Luca G, Lazzaroni MG, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a systematic literature review [J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 78:17-25.
- [15] Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(7):1340-1349.
- [16] Pinkstaff SO, Burger CD, Daugherty J, et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension: clinical recommendations based on a review of the evidence [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 10(3):279-295.
- [17] 赵青, 马秀平, 罗勤, 等. 应用心肺运动试验评价动脉性肺动脉高压靶向药物疗效 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(8):750-754.
- [18] 唐毅, 罗勤, 柳志红, 等. 摄氧效率斜率预测特发性肺动脉高压预后 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(4):367-371.
- [19] 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.
- [20] Farina S, Correale M, Bruno N, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27(148):170134.
- [21] Boutou AK, Pitsiou GG, Siakka P, et al. Phenotyping exercise limitation in systemic sclerosis: the use of cardiopulmonary exercise testing [J]. *Respiration*, 2016, 91(2):115-123.
- [22] Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2001, 104(4):429-435.
- [23] 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.
- [24] Correale M, Tricarico L, Ferraretti A, et al. Cardiopulmonary exercise test predicts right heart catheterization [J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(12). DOI: 10.1111/eci.12851. Epub 2017 Nov 17.
- [25] Tsuboi Y, Tanaka H, Nishio R, et al. Associations of exercise tolerance with hemodynamic parameters for pulmonary arterial hypertension and for chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2017, 37(5):341-346.
- [26] Pudasaini B, Yang GL, Yang C, et al. Characteristics of exercise capacity in female systemic lupus erythematosus associated pulmonary arterial hypertension patients [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1):56.
- [27] Montani D, Girerd B, Jaïs X, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation [J]. *Eur Respir J*, 2020, 30:2004229.
- [28] Held M, Grun 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.
- [29] Zhao QH, Wang L, Pudasaini B, et al. Cardiopulmonary exercise testing improves diagnostic specificity in patients with echocardiography-suspected pulmonary hypertension [J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(2):95-101.
- [30] Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzias G, et al. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing [J]. *PLoS One*, 2010, 5(12):e14293.
- [31] Bernstein EJ, Mandl LA, Gordon JK, et al. Submaximal heart and pulmonary evaluation: a novel noninvasive test to identify pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(10):1713-1718.
- [32] Bernstein EJ, Gordon JK, Spiera RF, et al. Comparison of change in end tidal carbon dioxide after three minutes of step exercise between systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(1):87-94.
- [33] Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis [J]. *Heart*, 2017, 103(10):774-782.
- [34] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1):67-119.
- [35] Reichenberger F, Voswinckel R, Schulz R, et al. Noninvasive detection of early pulmonary vascular dysfunction in scleroderma [J]. *Respir Med*, 2009, 103(11):1713-1718.
- [36] Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, et al. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(6):1662-1666.
- [37] Santaniello A, Casella R, Vicenzi M, et al. Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 59(7):1581-1586.

- reverse cholesterol transport in mice [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (4): 1571-1579.
- [17] Rademakers T, van der Vorst EPC, Daissormont ITMN, et al. Adventitial lymphatic capillary expansion impacts on plaque T cell accumulation in atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45263.
- [18] Csanyi G, Singla B. Arterial lymphatics in atherosclerosis: old questions, new insights, and remaining challenges[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4):495.
- [19] Hu D, Li L, Li S, et al. Lymphatic system identification, pathophysiology and therapy in the cardiovascular diseases [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 133: 99-111.
- [20] Zhang YQ, Bai YN, Jing Q, et al. Functions and regeneration of mature cardiac lymphatic vessels in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure[J]. *Lymphat Res Biol*, 2018, 16(6):507-515.
- [21] Garay-Susini B, Pizzinat N, Villeneuve N, et al. Cardiac lymphatic system[J]. *Med Sci*, 2017, 33(8-9):765-770.
- [22] Klotz L, Norman S, Vieira JM, et al. Cardiac lymphatics are heterogeneous in origin and respond to injury[J]. *Nature*, 2015, 522(7554):62-67.
- [23] Vieira JM, Norman S, Villa Del Campo C, et al. The cardiac lymphatic system stimulates resolution of inflammation following myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8):3402-3412.
- [24] Brakenhielm E, Alitalo K. Cardiac lymphatics in health and disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(1):56-68.
- [25] Henri O, Pouche C, Houssari M, et al. Selective stimulation of cardiac lymphangiogenesis reduces myocardial edema and fibrosis leading to improved cardiac function following myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2016, 133(15):1484-1497.
- [26] 鞠文浩, 王宏宇. 淋巴管生长因子 C 和血管疾病相关性研究[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(1):34-38.
- [27] Brakenhielm E, González A, Díez J. Role of cardiac lymphatics in myocardial edema and fibrosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(6):735-744.

收稿日期:2020-12-10

(上接第 581 页)

- [38] Tan X, Yang W, Guo J, et al. Usefulness of decrease in oxygen uptake efficiency to identify gas exchange abnormality in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e98889.
- [39] Sun XG, Hansen JE, Stringer WW. Oxygen uptake efficiency plateau: physiology and reference values[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112(3):919-928.
- [40] Thakkar V, Stevens WM, Prior D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(3):R143.
- [41] Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: definition of a screening algorithm for early detection (the ItinAIR-Sclerodermie Study) [J]. *Rev Med Interne*, 2004, 25(5):340-347.
- [42] Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype[J]. *Chest*, 2010, 138(6):1383-1394.
- [43] Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(2):151-157.
- [44] Hao YJ, Jiang X, Zhou W, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(4): 963-972.
- [45] Kang KY, Jeon CH, Choi SJ, et al. Survival and prognostic factors in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension diagnosed by echocardiography: results from a Korean nationwide registry [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(9):1227-1236.
- [46] Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, et al. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(10):1846-1854.
- [47] Bazan IS, Mensah KA, Rudkovskaia AA, et al. Pulmonary arterial hypertension in the setting of scleroderma is different than in the setting of lupus: a review [J]. *Respir Med*, 2018, 134:42-46.
- [48] Huang D, Cheng YY, Chan PH, et al. Rationale and design of the screening of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus (SOPHIE) study [J]. *ERJ Open Res*, 2018, 4(1):00135-2017.
- [49] 熊长明, 翟振国, 王辰. 修改肺动脉高压诊断标准带来的争议及其影响[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(22):1684-1687.

收稿日期:2021-02-15