

· 综述 ·

运动诱导的肺动脉高压的研究进展

李欣¹ 王惠桐² 柳志红¹ 赵智慧¹ 罗勤¹ 赵青¹

(1. 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 肺血管病中心, 北京 100037; 2. 首都医学大学公共卫生学院, 北京 100069)

【摘要】运动诱导的肺动脉高压以静息状态下肺动脉压力正常,运动状态下出现肺动脉高压为主要特征,被视为肺动脉高压的前期。由于运动状态下肺动脉压力的测量受到诸多因素的影响,其定义标准目前尚存在争议。随着对肺动脉高压研究的进展,其早期诊治越来越受到重视,运动诱导的肺动脉高压也日益受到关注。现就运动诱导的肺动脉高压的研究进展做一综述。

【关键词】运动;肺动脉高压;全肺阻力;右心导管

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.001

Exercise Induced Pulmonary Hypertension

LI Xin¹, WANG Huitong², LIU Zhihong¹, ZHAO Zhihui¹, LUO Qin¹, ZHAO Qing¹

(1. Center for Pulmonary Vascular Diseases, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China; 2. Department of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

【Abstract】 Exercise induced pulmonary hypertension is featured by normal pulmonary arterial pressure at rest and pulmonary hypertension during exercise and is regarded as early stage of pulmonary hypertension. Measuring pulmonary pressure during exercise is affected by multiple factors and the accurate definition of exercise induced pulmonary hypertension is controversial. With the advancement of treatment of pulmonary hypertension, early diagnosis and treatment of pulmonary hypertension gains increased attention. In this paper we review the research advances in exercise induced pulmonary hypertension.

【Key words】 Exercise; Pulmonary hypertension; Total pulmonary resistance; Right heart catheterization

肺动脉高压的定义为静息时平均肺动脉压 (mean pulmonary arterial pressure, mPAP) ≥ 25 mm Hg ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$)^[1]。但当出现静息状态下 mPAP ≥ 25 mm Hg 时,肺血管已发生了不可逆的重构^[2],而在疾病的早期阶段仅表现为运动状态下的 mPAP 的增加超过正常阈值,静息状态下无肺动脉高压^[3]。大量研究证实运动诱导的肺动脉高压对于肺动脉高压的早期诊断有重要意义且这一类患者的预后不良,但运动状态下的 mPAP 受到心排血量、运动强度、呼吸和左心室的舒张功能等诸多因素的影响,目前指南对于运动诱导的肺动脉高压尚无明确的定义与诊断标准^[1,4],而这一类患者是否需接受治疗尚存在争论。本综述旨在从对其认识的发展及临床意义角度阐述运动诱导的肺动脉高压。

1 定义的发展

早期研究认为,健康人群在静息状态下 mPAP ≤ 20 mm Hg,运动过程中 mPAP ≤ 25 mm Hg,所以将运动过程中 mPAP > 30 mm Hg 视为“运动诱导的肺动脉高压”,即在正常上限的基础上增加 5 mm Hg 以降低假阳性率^[5]。但随后的一项纳入近 1 200 例健康人的荟萃分析发现,年龄、运动强度均对运动时的 mPAP 有影响,健康的老年人、运动员等在高强度运动时, mPAP 均会超过 30 mm Hg,无法对运动状态下 mPAP 明确规定一个正常上限^[6]。因此,“运动诱导的肺动脉高压”这一定义在 2008 年第 4 届世界肺动脉高压大会上被废除^[7],并且这一态度在 2013 年第五届世界肺动脉高压大会再次重申^[8]。而随着负荷超声心动图,右心导管检查以及侵入性心肺运动试验的发展,对于

基金项目:中国医学科学院临床与转化医学研究基金项目(2020-I2M-C&T-B-055)

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

静息下无肺动脉高压,而运动状态下肺动脉压力异常增高这一病理现象的认识得到了进一步发展,在 2018 年第六届世界肺动脉高压大会上“运动诱导的肺动脉高压”这一概念又被重新提出,认为在运动状态下, $mPAP/CO$ 斜率 $>3 \text{ mm Hg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 或运动中 $CO < 10 \text{ L/min}$ 时 $mPAP > 30 \text{ mm Hg}$ 为运动诱导的肺动脉高压^[4]。 $mPAP/CO$ 即全肺阻力 (total pulmonary resistance, TPR),与前期运动中 $mPAP > 30 \text{ mm Hg}$ 的定义相比,TPR 排除了 CO 对运动中 $mPAP$ 的干扰且同时考虑了毛细血管前和毛细血管后的因素对肺动脉压的影响。正常人在运动状态下,静脉回心血量增加,右心每搏量增加,肺灌注增加, $mPAP$ 和肺动脉楔压 (pulmonary arterial wedge pressure, PAWP) 上升,肺血管床储备充足且肺血管有良好的顺应性,TPR 和肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 轻度下降^[9-10], $mPAP/CO$ 斜率维持在 $0.5 \sim 3 \text{ mm Hg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[11],但心肺疾病的患者在运动负荷增加时,受损的肺血管不能随着肺血流量的增加而扩张且储备有限,心脏射血功能减弱,肺动脉压力以及 PVR 明显增加。但运动过程中 $mPAP/CO > 3 \text{ mm Hg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 只能区分正常人群和有心肺疾病的患者,而不能区分运动诱导的肺动脉高压是由于肺血管引起的还是左心疾病引起,明确诊断仍需进一步结合病史、影像学等临床指标综合考虑^[12-13]。

Herve 等^[12] 在一项回顾性的研究中分别对比了静息状态的 $mPAP > 30 \text{ mm Hg}$ 、 $PVR > 3 \text{ Wood}$ 单位 (1 Wood 单位 = $80 \text{ dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$)、 $TPR > 3 \text{ Wood}$ 单位以及和运动峰值的 $mPAP > 30 \text{ mm Hg}$ 、 $PVR > 3 \text{ Wood}$ 单位、 $TPR > 3 \text{ Wood}$ 单位这 6 个诊断标准区分正常人群与患肺血管疾病或左心疾病且不伴肺动脉高压患者的灵敏度和特异度,发现运动峰值的血流动力学指标的鉴别效果优于静息状态下的指标,且以 $TPR > 3 \text{ Wood}$ 单位为鉴别标准的灵敏度和特异度最高(灵敏度为 0.94 , $95\% CI 0.88 \sim 0.97$; 特异度为 0.99 , $95\% CI 0.92 \sim 1.00$)。联合 $mPAP > 30 \text{ mm Hg}$ 和 $TPR > 3$ 单位为鉴别标准可使特异度达到 100% ($95\% CI 0.95 \sim 1.0$)且保持较高的灵敏度(灵敏度为 90% , $95\% CI 0.84 \sim 0.95$),因此建议联合运动峰值 $mPAP > 30 \text{ mm Hg}$ 和 $TPR > 3 \text{ Wood}$ 单位来诊断运动诱导的肺动脉高压。

2 影响运动中 $mPAP$ 的因素

由于运动状态下右心导管测量肺动脉压力受到诸多因素的影响,当前以运动状态下 $mPAP/CO$ 斜率 $> 3 \text{ mm Hg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 作为运动诱导的肺动脉高压的诊断标准尚存在争议。

2.1 运动的功率和 CO

在 PVR 一定时,CO 是决定肺动脉压力的主要因

素^[10]。正常人肺血管有充足的储备,在运动状态下,CO 随着运动强度的增加成比例增加,右心前负荷增加,肺血管储备被动员,肺动脉压力上升,肺血管顺应性良好,PVR 下降。Kovacs 等^[9] 在一项纳入 222 例健康人运动状态下右心导管的血流动力学指标的系统综述中发现,年龄 < 50 岁的健康人群,运动状态下,CO 每增加 85%,相应的 $mPAP$ 上升 41%,TPR 下降 25% 以及 PVR 下降 12%。

2.2 年龄

随着年龄的增长,肺血管退化僵硬,顺应性降低,运动状态下静脉回心血量增加,肺灌注增加,但肺血管壁顺应性降低, $mPAP$ 增高。在前述 Kovacs 等^[9] 的系统综述中发现,70 岁以上的健康老人,CO 每增加 85%,TPR 约上升 17%,相反 50 岁以下健康人群,CO 增加时 PVR 轻度下降。健康老人在运动状态下 $mPAP$ 可达 30 mm Hg 以上^[6],此外,60~80 岁的老年人在运动状态下 $mPAP$ 和 CO 的增加比例可达到 $2.5:1$,远高于 50 岁以下人群的增加比例 $1:1$ ^[14]。

2.3 肺血管疾病

肺血管疾病患者,由于血栓栓塞或肺血管的损伤,肺血管储备明显减少,肺血管内膜增生,血管顺应性降低,在运动状态下 $mPAP$ 显著增加。正常人群,CO 每增加 1 升, $mPAP$ 增加 1 mm Hg ,但肺血管疾病患者,CO 每增加 1 升, $mPAP$ 增加 3 mm Hg 以上^[15]。早期肺血管疾病患者在静息状态下肺动脉压正常,但运动负荷下,随着静脉回心血量的增加,增生硬化的肺血管不能相应地扩张,右心室和肺动脉的偶合失调,肺血管的阻力的增加与 CO 的增加不成比例。随着疾病的进展,当肺毛细血管床损伤超过 50% 时,出现静息状态下 $mPAP$ 高于正常界值 25 mm Hg 。

2.4 左心疾病

左心疾病的患者在运动状态下,静脉回心血量增加,左心前负荷增加,但左心室的收缩功能减弱,左心淤血导致肺静脉压力增高,同时 PAWP 也随之增高。研究发现,无论是射血分数保留还是射血分数降低的左心衰竭患者,运动增加均会导致 PAWP 急剧上升 ($> 5 \text{ mm Hg}$)^[16-18]。早期左心疾病的患者仅表现为毛细血管后肺动脉高压,随着疾病恶化,进展为毛细血管后合并毛细血管前性肺动脉高压。除左心衰竭外,二尖瓣狭窄或反流,左室收缩储备降低以及房室的不同步均是左心疾病的患者出现运动状态下的肺动脉高压的诱因^[19,20]。

2.5 肺部疾病

运动过程中,胸腔内压力的增高导致有肺部疾病的患者 $mPAP$ 以及 PAWP 异常升高。间质性肺疾病

和慢性阻塞性肺疾病患者在运动过程中均存在 mPAP/CO 的斜率异常增高,并且存在运动诱导的肺动脉高压的肺部疾病患者后期可进展为静息状态下的肺动脉高压^[21-23]。此外,肺部疾病患者在运动过程中胸腔内压力的波动较正常人群更为显著,测量运动状态下的血流动力学指标易受到呼吸波动的干扰,造成结果的不准确。

2.6 导管操作

运动状态下的右心导管操作较静息状态下更为困难,耗时更长,运动中 CO 和 PAWP 的测量易受到呼吸循环的影响。不同体位下测量 PVR 也存在差异,直立状态下的 PVR 高于坐位^[14],所以运动状态下右心导管的操作尚需进一步规范,且在运动过程中多时点测量 mPAP 和 CO 以求斜率来诊断运动诱导的肺动脉高压在临床并不实用^[4]。

3 临床意义

早期的心肺疾病表现为静息状态下无异常而运动状态下失代偿。运动诱导的肺动脉高压是心肺疾病的早期阶段在许多研究中得到证实^[3,15,24-25]。Tolle 等^[26]在一项回顾性的研究中对比了 78 例运动诱导的肺动脉高压患者,15 例肺动脉高压患者以及 16 例正常对照的心肺运动的指标,研究发现运动诱导的肺动脉高压患者的峰值耗氧量和 CO 介于正常人群和肺动脉高压患者之间,提示运动诱导的肺动脉高压是肺动脉高压的早期阶段。此外,很多处于临界肺动脉高压的患者,即静息状态下 mPAP 大于正常阈值(20 mm Hg)但未达到肺动脉高压的诊断标准(25 mm Hg),存在运动状态下的肺动脉高压^[24,27]。而存在运动诱导的肺动脉高压的患者可能进展为肺动脉高压^[28-29]。肺动脉高压患者的预后与肺动脉的压力密切相关,随着肺动脉压力的增加,患者的远期生存率明显降低。Ho 等^[30]在一项纳入 714 例主诉有劳力性呼吸困难且射血分数保留的患者的前瞻性队列研究中,发现运动状态下 mPAP/CO 斜率 $>3 \text{ mm Hg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 患者相比于斜率正常的患者年龄更大,有更多的心肺合并症,运动耐力更低,峰值耗氧量更低且右心室功能更差,其再住院率和全因死亡率是 mPAP/CO 斜率正常人群的 2 倍。随后,对运动诱导的肺动脉高压患者按照肺血管疾病和左心疾病进行亚组分析提示,无论是毛细血管前性还是毛细血管后性因素导致的运动诱导的肺动脉高压均与不良预后密切相关。

积极的肺动脉高压靶向药物治疗可使存在运动诱导的肺动脉高压的患者获益,已在一项前瞻性、单中心、开放标签的对于结缔组织疾病伴肺血管损伤患者的研究中得到证实^[25]。但该研究样本量较小,仅观

察了 29 例运动诱导的肺动脉高压的患者(14 例服用肺动脉高压靶向药 vs 15 例未服用肺动脉高压靶向药),且局限于结缔组织疾病伴肺血管损伤的患者,所以其结论尚不能推广到整个运动诱导的肺动脉高压人群。对运动诱导的肺动脉高压的患者的治疗仍需大样本的,多中心的随机对照研究来进一步探索。

4 展望

虽然对于运动诱导的肺动脉高压的诊断标准目前尚存在争议,且现有的以运动时 mPAP/CO 的斜率 $>3 \text{ mm Hg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 为标准无法区分毛细血管前性和毛细血管后性运动诱导的肺动脉高压,即不能区分肺血管的病变和左心疾病。但对于运动状态下肺动脉高压这一病理状态的识别有助于揭示不明原因劳力性呼吸困难患者潜在的病理生理改变以及早期诊断心肺疾病。对于存在肺动脉高压危险因素和处于临界肺动脉高压的患者,识别其运动状态下的肺动脉高压有助于危险分层和预后评估。随着侵入性心肺运动试验的发展,对运动诱导的肺动脉高压的认识有望得到进一步提高。此外,目前对于运动诱导的肺动脉高压患者远期预后的研究较少,仍需更多前瞻性的研究进一步探索。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives [J]. Eur Respir J, 2019, 53(1):1801887.
- [3] Naeije R, Saggar R, Badesch D, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: translating pathophysiological concepts into clinical practice [J]. Chest, 2018, 154(1):10-15.
- [4] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 2019, 53(1):1801913.
- [5] Fishman AP, Fisher AB. Handbook of physiology, Sec. 3: The respiratory system: Circulation and nonrespiratory functions [M]. Bethesda, MD: American Physiological Soc, 1985.
- [6] Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review [J]. Eur Respir J, 2009, 34(4):888-894.
- [7] Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1 suppl):S55-S66.
- [8] Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 suppl):D42-D50.
- [9] Kovacs G, Olszewski A, Berghold A, et al. Pulmonary vascular resistances

- during exercise in normal subjects: a systematic review [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(2):319-328.
- [10] Argiento P, Vanderpool RR, Mule M, et al. Exercise stress echocardiography of the pulmonary circulation: limits of normal and sex differences [J]. *Chest*, 2012, 142(5):1158-1165.
- [11] Kovacs G, Herve P, Barbera JA, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(5):1700578.
- [12] Herve P, Lau EM, Sitbon O, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(3):728-737.
- [13] Hoeper MM. Exercise pulmonary hypertension is back [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(1):27-28.
- [14] Reeves JT, Dempsey J, Grover FR. Pulmonary circulation during exercise [M]// Weir EK, Reeves JT. Pulmonary vascular physiology and physiopathology. New York: Marcel Dekker, 1989:107-133.
- [15] Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(6):576-583.
- [16] Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, et al. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(43):3293-3302.
- [17] Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, et al. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(3):542-550.
- [18] Lewis GD, Murphy RM, Shah RV, et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes [J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(3):276-285.
- [19] Tumminello G, Lancellotti P, Lempereur M, et al. Determinants of pulmonary artery hypertension at rest and during exercise in patients with heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(5):569-574.
- [20] Maréchaux S, Pingon C, Le Tourneau T, et al. Cardiac correlates of exercise induced pulmonary hypertension in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction [J]. *Echocardiography*, 2008, 25(4):386-393.
- [21] Skjørten I, Hilde JM, Melsom MN, et al. Exercise capacity in COPD patients with exercise-induced pulmonary hypertension [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13:3599-3610.
- [22] Hilde JM, Skjørten I, Hansteen V, et al. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD [J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(5):1031-1041.
- [23] Degani-Costa LH, Leverage B, Digumarthy SR, et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in interstitial lung disease [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(3):738-749.
- [24] Kovacs G, Avian A, Tscherner M, et al. Characterization of patients with borderline pulmonary arterial pressure [J]. *Chest*, 2014, 146(6):1486-1493.
- [25] Kusunose K, Yamada H, Nishio S, et al. Pulmonary artery hypertension-specific therapy improves exercise tolerance and outcomes in exercise-induced pulmonary hypertension [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(12):2576-2579.
- [26] Tolle JJ, Waxman AB, van Horn TL, et al. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2008, 118(21):2183-2189.
- [27] Lau EM, Godinas L, Sitbon O, et al. Resting pulmonary artery pressure of 21-24 mm Hg predicts abnormal exercise haemodynamics [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(5):1436-1444.
- [28] 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.
- [29] Kusunose K, Yamada H, Hotchi J, et al. Prediction of future overt pulmonary hypertension by 6-min walk stress echocardiography in patients with connective tissue disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(4):376-384.
- [30] Ho JE, Zem EK, Lau ES, et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(1):17-26.

收稿时间:2021-05-15

欢迎投稿·欢迎订阅