

分钟通气量和二氧化碳生成量关系对于心力衰竭患者的价值

宋燕新¹ 刘萍¹ 赵威^{1,2}

(1. 北京大学第三医院心内科 血管医学研究所 国家卫生健康委心血管分子生物学与调节肽重点实验室 分子心血管学教育部重点实验室 心血管受体研究北京市重点实验室, 北京 100191; 2. 北京大学第三医院体检中心, 北京 100191)

【摘要】心力衰竭是 21 世纪最重要的心血管疾病之一, 给社会带来极大的卫生和经济负担, 心肺运动试验期间分钟通气量 (VE) 和二氧化碳生成量 (VCO₂) 的关系对于心力衰竭患者具有非常重要的意义。此综述详细介绍了 VE 和 VCO₂ 关系, 并进一步阐述 VE/VCO₂ 斜率在不同类型心力衰竭、不同人群中发挥的疾病评估、预后评价方面的作用及其进展, 以及其对心力衰竭不同干预方法的反应, 以期对心力衰竭患者的后续管理和相关科学研究提供借鉴。

【关键词】心力衰竭; 心肺运动试验; 分钟通气量; 二氧化碳生成量; 分钟通气量/二氧化碳生成量斜率

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.05.009

Value of the Relationship of VE and VCO₂ in Heart Failure Patients

SONG Yanxin¹, LIU Ping¹, ZHAO Wei^{1,2}

(1. Department of Cardiology/Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital; National Health Commission Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides; Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education; Beijing Key Laboratory of Cardiovascular Receptors Research, Beijing 100191, China; 2. Physical Examination Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

【Abstract】Heart failure (HF) is one of the most important cardiovascular diseases in the 21st century, which brings great health and economic burden to the society. The relationship between minute ventilation (VE) and volume of carbon dioxide (VCO₂) during cardiopulmonary exercise test is of great significance to patients with HF. This study introduces the relationship between VE and VCO₂ in detail, and further expounds the role and progress of VE/VCO₂ slope in disease severity and prognosis evaluation in different types of HF and different populations, as well as the responses to different intervention methods of HF, in order to provide references for the follow-up management of patients with HF and relevant scientific research.

【Key words】Heart failure; Cardiopulmonary exercise testing; Ventilation; Volume of carbon dioxide; VE/VCO₂ slope

心力衰竭 (心衰) 是各种心脏疾病的严重和终末阶段, 也是 21 世纪最重要的心血管疾病之一。中国心衰流行病学调查最新结果显示, 35 岁以上居民的患病率为 1.3%, 已成为严重影响中国居民健康的重要公共卫生问题。心衰具有患病率高、病死率高和再住院率高等特点, 明确心衰患者的严重程度、治疗和预后尤为重要^[1]。心肺运动试验 (cardiopulmonary exercise testing, CPET) 对患者运动期间的呼吸、循环和代谢等多系统功能的连续动态变化进行综合分析, 是目前唯一一种连续、客观、定量、可重复以及无创伤地全面评估人体多系统功能的临床检测技术, 常用于心衰患者疾病严重程度的分级、预后评估、运动能力评价以及

术前风险分层^[2-5]。CPET 过程中可获得众多心电和气体变化信息, 其中研究和应用最多的气体指标是峰值摄氧量 (peak volume of oxygen, VO_{2 peak}) 和无氧阈。近年来多项临床试验探究了心衰患者运动过程中分钟通气量 (ventilation, VE) 与二氧化碳生成量 (volume of carbon dioxide, VCO₂) 的关系, 并发现其独特价值^[4-5]。现试图在借鉴前人经验^[3,4]的基础上, 将 VE 和 VCO₂ 的关系描述为 VE/VCO₂ 比值和/或斜率的形式, 并详细叙述 VE/VCO₂ 斜率在不同类型心衰、不同人群以及心衰不同治疗策略方面不断发展的价值, 为后续开发 VE/VCO₂ 比值和/或斜率提供更多的临床

基金项目: 国家自然科学基金 (81601968)

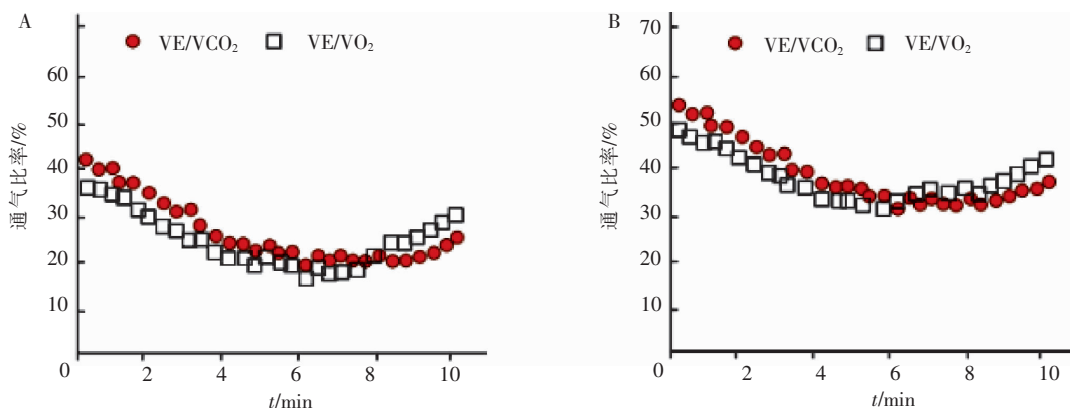
通信作者: 赵威, E-mail: beate_vv@bjmu.edu.cn

和科研价值线索。

1 负荷递增运动试验中 VE 与 VCO₂ 关系的描述

负荷递增运动试验中, VE 增加可能分为四个不同阶段。第一阶段是有氧运动阶段, VCO₂ 与摄氧量 (volume of oxygen, VO₂) 平行增加; 第二阶段是进入无氧代谢过程, VCO₂ 增加引起的酸中毒被缓冲碱系统缓冲; 第三阶段是运动强度进一步增加, 酸中毒不能被缓冲后, H⁺ 与 VCO₂ 结合; 第四阶段与热扩散有关, 通常见于一些优秀运动员, 且仅在运动后期才会出现, 很少成为 VE 的驱动力^[3-5]。描述 VE 与 VCO₂ 的

关系通常用比值或斜率来表示, 在 VCO₂ = 1 L·min⁻¹ 时通常用 VE 来表示。如图 1^[3] 所示, 正常受试者 VE/VCO₂ 比值曲线在运动开始时下降, 然后保持不变, 呼吸补偿点以后上升, 呈现典型的 U 形^[3]; 而心衰患者的 VE/VCO₂ 曲线通常也保持 U 形, 不过每单位 VCO₂ 对应 VE 过量, VE/VCO₂ 比值升高^[3], 主要原因有运动诱导的代谢性酸中毒出现过早、心输出量减少和肺血管张力增加等因素导致通气/灌注不匹配^[6], 以及由于交感神经过度激活对化学和/或运动感受器刺激过度, 通气反射过度激活, 并证明了通气效率低下。



注: A 为正常人, B 为心衰患者。

图 1 负荷递增运动试验中 VE/VO₂ 和 VE/VCO₂ 的关系

VE/VCO₂ 斜率指 VE (y 轴) 与 VCO₂ (x 轴) 的关系。通过使用最小二乘线性回归推导 VE 和 VCO₂ (x) 之间的线性方程, 计算 VE/VCO₂ 斜率。VE/VCO₂ 斜率等于线性模型中 VCO₂ 的回归系数^[7]。有资料指出为了避免患者对运动的适应过程影响 VE, 通常于运动开始 1 min 后才测量 VE/VCO₂ 斜率, 直至呼吸补偿点, VE 与 VCO₂ 的关系在呼吸补偿点之后通常出现第二个斜率。除直接计算外, 还有研究利用其他指标计算 VE/VCO₂ 斜率的回归方程。Salvioni 等^[8] 研究了 1 136 例正常受试者 (773 例男性和 363 例女性) 的 VE/VCO₂ 斜率关系的回归方程, 包含所有受试者的回归方程为: VE/VCO₂ 斜率 = 0.080 × 年龄 + 21.413, 仅涉及男性的回归方程为: VE/VCO₂ 斜率 = 0.095 × 年龄 + 20.227, 仅涉及女性的回归方程为: VE/VCO₂ 斜率 = 0.052 × 年龄 + 23.808。

对于心衰患者, VE/VCO₂ 斜率可直观地展现运动期间的通气效率和死腔通气量变化, 也是运动耐受能力的一项指标, 广泛反映患者的疾病严重程度和预后^[2-3]。Salvioni 等^[8] 的研究还证实对于严重心衰以及需明确预期寿命的患者 (VO_{2 peak} < 14 mL·min⁻¹·kg⁻¹), VE/VCO₂ 斜率百分比提高了 VE/VCO₂ 斜率的预后评估价值。

2 VE/VCO₂ 斜率对不同心衰患者疾病严重程度的评估

对于心衰患者, VE/VCO₂ 斜率是被广泛分析的指标, 其不仅反映运动通气情况, 还可用于改善心衰患者的危险分层, 公认其临界值为 34^[8], 但肥厚型心肌病和扩张型心肌病等特定疾病患者的临界值更低, 原因可能是此类患者中年轻人和男性所占比例较高^[9]。在肥厚型心肌病患者中偶尔发现的 VE/VCO₂ 斜率升高与严重的舒张功能障碍和继发性肺动脉高压有关^[10]。而对于淀粉样变导致心衰的患者, VE/VCO₂ 斜率显著升高, 且比其他原因引起舒张功能不全的心衰患者高得多, 可能的原因是毛细血管后肺动脉高压^[11]。Guazzi 等^[12] 已提出针对心衰的 VE/VCO₂ 斜率分层标准: I 级为 VE/VCO₂ 斜率 < 30.0, II 级为 VE/VCO₂ 斜率 30.0 ~ 35.9, III 级为 VE/VCO₂ 斜率 36.0 ~ 44.9, IV 级为 VE/VCO₂ 斜率 ≥ 45.0。

Ilarraza-Lomeli 等^[13] 针对有无心衰儿童的研究也发现, 心衰儿童 VE/VCO₂ 斜率 (31 ± 4) 较无心衰儿童 (28 ± 6) 高, VO_{2 peak} [(27 ± 10) mL·min⁻¹·kg⁻¹] 较无心衰儿童 [(37 ± 10) mL·min⁻¹·kg⁻¹] 低。对于不同类型的老年心衰患者, Moore 等^[14] 发现收缩性心衰患者 VE/VCO₂ 斜率显著高于舒张性心衰患者 (37.0 ± 6.8

vs 34.0 ± 6.7) 和健康对照人群 (37.0 ± 6.8 vs 32.0 ± 6.5), 而舒张性心衰患者与健康对照人群相比, VE/VCO_2 斜率无显著差异。另外收缩性心衰患者的 VE/VCO_2 斜率与 VO_2 显著相关 ($r = 50.40, P = 5.002$), 但舒张性心衰患者和健康对照人群两个指标之间无显著相关性。

3 VE/VCO_2 斜率对不同心衰患者预后的评估

很多研究证实, VE/VCO_2 斜率数值与心衰患者预后密切相关。Magri 等^[15]的研究发现对于射血分数中间值和射血分数下降的心衰患者, VE/VCO_2 斜率 ≥ 31 与 5 年内心血管死亡风险相关。 VE/VCO_2 斜率的测量不需要患者达到极量运动, 因此更适用于不能耐受剧烈运动测试的晚期心衰患者。多项指标联合应用更能提高患者的预后评估价值。对于扩张型心肌病患者, VE/VCO_2 斜率 > 29 与心血管死亡风险和心脏移植具有相关性, 结合 $VO_{2\text{ peak}}$ 小于预计值的 60%, 预测价值更高^[9]。Contaifer 等关于心衰患者运动测试和生物学标志物的联合研究也发现, VE/VCO_2 斜率和 $VO_{2\text{ peak}}$ 是患者心衰表现和预后的最佳预测模型^[16]。

心衰患者体重不同, VE/VCO_2 斜率的预测价值也不同, Valentim Goncalves 等^[17]发现 VE/VCO_2 斜率对肥胖心衰患者 3 年和 5 年的预后评估价值较低。对于不同年龄的心衰患者, VE/VCO_2 斜率的预后评估意义也不同, Kato 等^[18]的研究将心衰患者按年龄和射血分数进行分组, 发现对于整个研究人群, VE/VCO_2 斜率的预后评估价值有随年龄增长而增加的趋势, 其最佳临界值也随着年龄增长而升高; 在射血分数下降和射血分数保留的人群中, 也可发现年龄与临界值之间类似的正性相关性。

治疗方法方面, 术前 VE/VCO_2 斜率可预测接受左心室辅助装置后心衰患者的术后死亡率^[7], 并提示右心室功能受损的临床和血流动力学特征。 VE/VCO_2 斜率 ≥ 36 者较 < 36 者死亡率更高 (分别为 30.2% 和 7.4%), 发生右心衰竭的可能性更大 (急性重度右心衰竭发生率分别为 9.3% 和 0%, 重度右心衰竭发生率分别为 32.6% 和 25.9%)^[5]。除 VE/VCO_2 斜率值对于心衰患者具有预测价值外, 极量 CPET 期间 VE/VCO_2 曲线中无氧阈和/或呼吸补偿点的缺失对死亡率等预后指标也具有一定的预测价值, 周期性呼吸、肌纤维灌注或代谢不均等都可能引起心衰患者无氧阈和呼吸补偿点的缺失^[3,19]。

Guazzi 等^[20]最近的研究显示, 运动期间对 VE/VCO_2 斜率具有强有力预测价值的因子是心输出量和肺动脉平均压/心输出量斜率, 有利于应用 CPET 影像学指标更新对心衰患者预后的评估。

4 VE/VCO_2 斜率的影响因素

运动测试实际操作中, 测试环境、患者本身状况和治疗方案等诸多因素都会对 VE/VCO_2 斜率产生影响。短期暴露在高原 (低压缺氧) 环境下进行运动测试时 VE/VCO_2 斜率升高, 可能由于代谢反射和化学反射增强使得 VE 增加, 这对运动中缓解缺氧诱导的损伤至关重要^[21]。心房颤动也是升高 VE/VCO_2 斜率的因素^[22]。患者总体重较大, 腿部肌肉质量降低, 脂肪含量较高, VE/VCO_2 斜率也较高。运动训练在提高患者肌肉质量和降低脂肪含量的同时, 也能促进 VE/VCO_2 斜率的改善^[23]。手术 (如心脏再同步化治疗、左心室辅助装置植入和心脏移植) 等干预措施也会影响 VE/VCO_2 斜率^[5,7]。用于心衰治疗的药物直接影响 VE 与 VCO_2 的关系。先前有研究^[22]报道, 服用 β 受体阻滞剂可降低心衰患者的 VE/VCO_2 斜率, 对于伴有心房颤动的心衰患者也是如此。在高海拔地区, 卡维地洛也使 VE/VCO_2 斜率明显降低, 从 39 ± 10 降到 32 ± 14 , 很可能是因为卡维地洛阻断了 β_1 、 β_2 和 α 受体, 减少了缺氧对化学感受器的刺激^[21], 使得血流动力学和交感驱动重新建立。应用 β 受体阻滞剂的患者 VE/VCO_2 斜率与预后具有显著相关性。对于特发性扩张型心肌病伴心衰患者, 最佳剂量的血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂药物治疗可促进左心室反向重塑, 改善 VE/VCO_2 斜率^[24]。据报道, 长期沙库必曲/缬沙坦治疗可降低 VE/VCO_2 斜率, 但仅适用于 VE/VCO_2 斜率 > 34 者^[25]。

5 结论

总之, CPET 过程中 VE 与 VCO_2 关系是反映心衰患者通气效率的重要指标。现综述描述了负荷递增 CPET 中 VE 与 VCO_2 的关系, 介绍了 VE/VCO_2 斜率对不同情况心衰严重程度分级、预后评估的价值, 以及 VE/VCO_2 斜率对不同环境、患者状况和治疗方法的反应, 为相关人员在临床工作中针对心衰患者进行个体化综合管理指明了方向。不过, 仍需更多研究来进一步探索心衰患者管理中 VE 与 VCO_2 关系变化的具体机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组. 2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36 (3): 221-238.
- [2] 蒋昭隆, 刘剑雄. 心肺运动试验在冠心病的运用现状 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40 (9): 1290-1293.
- [3] Agostoni P, Sciomer S, Palermo P, et al. Minute ventilation/carbon dioxide production in chronic heart failure [J]. Eur Respir Rev, 2021, 30 (159): 200141.

- [4] Agostoni P, Dumitrescu D. How to perform and report a cardiopulmonary exercise test in patients with chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 288: 107-113.
- [5] Grinstein J, Sawalha Y, Medvedofsky DA, et al. VE/VCO₂ slope predicts RV dysfunction and mortality after left ventricular assist device: a fresh look at cardiopulmonary stress testing for prognostication[J]. *J Artif Organs*, 2021, 24(4): 425-432.
- [6] Wagner J, Agostoni P, Arena R, et al. The role of gas exchange variables in cardiopulmonary exercise testing for risk stratification and management of heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Am Heart J*, 2018, 202: 116-126.
- [7] Dorken Gallastegi A, Ergi GD, Kahraman Ü, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise test parameters in ventricular assist device therapy [J]. *ASAIO J*, 2021 Sep 7. DOI: 10. 1097/MAT. 0000000000001571. Epub ahead of print.
- [8] Salvioni E, Corrà U, Piepoli M, et al. Gender and age normalization and ventilation efficiency during exercise in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(1): 371-380.
- [9] Sinagra G, Carriere C, Clemenza F, et al. Risk stratification in cardiomyopathy [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(2S): 52-58.
- [10] Magri D, Santolamazza C. Cardiopulmonary exercise test in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(S1): S102-S109.
- [11] Yunis A, Doros G, Luptak I, et al. Use of ventilatory efficiency slope as a marker for increased mortality in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(1): 122-130.
- [12] Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations[J]. *Circulation*, 2016, 133(24): e694-e711.
- [13] Ilarraz-Lomelí H, Chávez IM, Castañeda-López J, et al. Comparison of peak oxygen uptake and VE/VCO₂ slope, between children with and without heart failure[J]. *Gac Med Mex*, 2016, 152(6): 734-740.
- [14] Moore B, Brubaker PH, Stewart KP, et al. VE/VCO₂ slope in older heart failure patients with normal versus reduced ejection fraction compared with age-matched healthy controls[J]. *J Card Fail*, 2007, 13(4): 259-262.
- [15] Magri D, Piepoli M, Corrà U, et al. Cardiovascular death risk in recovered mid-range ejection fraction heart failure: insights from cardiopulmonary exercise test [J]. *J Card Fail*, 2020, 26(11): 932-943.
- [16] Paolillo S, Veglia F, Salvioni E, et al. Heart failure prognosis over time: how the prognostic role of oxygen consumption and ventilatory efficiency during exercise has changed in the last 20 years[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(2): 208-217.
- [17] Valentim Goncalves A, Pereira-da-Silva T, Soares R, et al. Prognostic value of VE/VCO₂ slope in overweight heart failure patients[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2020, 10(5): 578-584.
- [18] Kato Y, Suzuki S, Uejima T, et al. Relationship between the prognostic value of ventilatory efficiency and age in patients with heart failure [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(7): 731-739.
- [19] Carriere C, Corrà U, Piepoli M, et al. Anaerobic threshold and respiratory compensation point identification during cardiopulmonary exercise tests in chronic heart failure[J]. *Chest*, 2019, 156(2): 338-347.
- [20] Guazzi M, Borlaug B, Metra M, et al. Revisiting and implementing the Weber and ventilatory functional classifications in heart failure by cardiopulmonary imaging phenotyping[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(5): e018822.
- [21] Constantini K, Bouillet AC, Wiggins CC, et al. Ventilatory responsiveness during exercise and performance impairment in acute hypoxia [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2021, 53(2): 295-305.
- [22] Chourdakis E, Konari I, Velissaris D, et al. Beta-blocker treatment in heart failure patients with atrial fibrillation: challenges and perspectives[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2021, 18(5): 362-375.
- [23] Abdelbasset WK, Osailan A. Sleep quality and ventilatory efficiency in elderly heart failure patients: a pilot study on the short-term effect of 4-week low-intensity aerobic exercise[J]. *Kardiologia*, 2020, 60(6): 102-106.
- [24] Amorim S, Campelo M, Martins E, et al. Prevalence, predictors and prognosis of ventricular reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Rev Port Cardiol*, 2016, 35(5): 253-260.
- [25] Vitale G, Romano G, di Franco A, et al. Early effects of sacubitril/valsartan on exercise tolerance in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 262.

收稿日期: 2021-12-15

投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿错误,请投稿之前注意检查。

- (1) 中英文标题需简洁。
- (2) 中文摘要累赘,不能说明目的;英文摘要写得不好或极差;关键词最少 3 个。
- (3) 缺少前言,或前言不能提纲挈领。
- (4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。
- (5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准;论著中缺少详细研究过程;论著讨论未能结合研究结果展开。
- (6) 本刊论著要求写明研究的优点及缺点。
- (7) 本刊参考文献有固定格式,请按本刊固定格式书写。

本刊编辑部