

射血分数保留的心力衰竭患者心脏变时功能不全与运动耐量及预后的关系

壮可¹ 张宏¹ 赵燕¹ 丁筱雪¹ 张云梅¹

[摘要] 目的:探讨射血分数保留的心力衰竭(ejection fraction preserved heart failure, HFpEF)患者心脏变时功能不全(chronotropic incompetence, CI)与运动耐量的关系及其对远期心血管事件的预测价值。方法:纳入2016-08-2018-08 就诊于云南省第一人民医院心内科,且资料完整、诊断为 HFpEF 的患者 120 例,均完成心肺运动试验(cardiopulmonary exercise tests, CPET),计算心率储备分数(percentage heart rate reserve, %HRRer),将%HRRer与运动试验参数进行相关性分析,记录患者随访期间的心血管终点事件。结果:Pearson相关性分析及多重线性回归均显示,%HRRer与峰值摄氧量(peak oxygen uptake, peak VO₂)呈正相关($r=0.98, P<0.01$)。随访(16.9±6.5)个月期间,共发生终点事件 26 例(21.7%)。单因素分析显示,%HRRer<80%与 HFpEF 患者发生心血管终点事件有显著相关性($P<0.01$);多因素 Cox 回归模型分析结果显示,%HRRer<80%的患者发生心血管终点事件的风险是%HRRer≥80%患者的 3.81 倍。结论:HFpEF 患者心脏 CI 与运动耐量的降低呈正相关,两者均是 HFpEF 患者预后不良的有力的独立预测指标。

[关键词] 心力衰竭;射血分数保留;变时功能不全;运动耐量;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.05.015

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Relationship between cardiac chronotropic incompetence, exercise capacity and prognosis in patients with ejection fraction preserved heart failure

ZHUANG Ke ZHANG Hong ZHAO Yan DING Xiaoxue ZHANG Yunmei

(Department of Cardiology, the First People's Hospital of Yunnan Province, the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming, 650032, China)

Corresponding author: ZHANG Yunmei, E-mail: zym888198@sina.com

Abstract Objective: To investigate the relationship of cardiac chronotropic incompetence (CI), exercise capacity, and long-term cardiovascular events in patients with ejection fraction preserved heart failure (HFpEF). **Method:** A total of 120 patients with HFpEF were recruited from August 2016 to August 2018 in the First People's Hospital of Yunnan Province. Cardiopulmonary exercise tests (CPETs) were performed and percentage heart rate reserve (%HRRer) were calculated in every patient. The correlation between %HRRer and the parameters of CPETs was analyzed. Cardiovascular endpoint events were recorded during the follow-up time. **Result:** Both Pearson and multiple linear regression analysis showed that %HRRer was related to peak VO₂ ($r=0.98, P<0.01$). Moreover, cardiovascular endpoint events occurred in 26 cases (21.7%) during follow-up time (16.9±6.5 months). In addition, univariate analysis showed that %HRRer<80% was significantly related to cardiovascular events ($P<0.01$), while Cox proportional hazard ratio model showed that HFpEF patients with %HRRer<80% had 3.81 times of risk of cardiovascular events as patients with %HRRer≥80%. **Conclusion:** Cardiac CI is positively related with decreased exercise capacity in HFpEF patients, both are independent predictors of poor prognosis in such patient.

Key words heart failure; preserved ejection fraction; chronotropic incompetence; exercise capacity; prognosis

心脏变时功能不全(chronotropic incompetence, CI)是指心脏在运动过程中心率不能随着机体代谢需求的增加而正常上升的反应,常见于心血管疾病患者,可导致运动受限和生活质量下降,是

心血管事件和全因死亡的独立预测因子^[1-4]。心力衰竭患者因为每搏输出量增加受限,运动中心输出量的增加更多地依赖于心率的上升。目前普遍使用心率储备分数(percentage heart rate reserve, %HRRer)来衡量心脏变时功能,通常以%HRRer低于80%代表CI。射血分数保留的心力衰竭(ejection fraction preserved heart failure, HF-

¹云南省第一人民医院 昆明理工大学附属医院心内科(昆明,650032)
通信作者:张云梅, E-mail: zym888198@sina.com

pEF)是指射血分数(EF)≥50%的心力衰竭。临床研究显示, HFpEF 占有慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的 40%~70%, 其发生随着年龄的增加而增加, 多见于女性, 常合并肥胖、糖尿病、高血压、心房颤动、贫血、肾功能不全、慢性阻塞性肺疾病等多种疾病^[5-7]。与传统的射血分数下降的心力衰竭(ejection fraction reduced heart failure, HFrEF)相比, HFpEF 患者具有更高的再住院风险和相似的病死率^[6,8]。然而, HFpEF 的病理生理学机制尚不完全清楚, 缺乏有效的评估及治疗手段。大量研究证实, 运动耐量是衡量心功能的可靠指标, 也是健康人群及慢性病人全因死亡的强有力的预测因子, 峰值摄氧量(peak oxygen uptake, peak VO₂)是通过心肺运动试验(cardiopulmonary exercise test, CPET)评估运动耐量的金标准^[9]。既往对于心力衰竭的研究多针对 HFrEF, HFpEF 患者心脏变时功能特点及其与运动耐量的关系还不明确, 本研究旨在探讨: ① HFpEF 患者 CI 的发生情况; ② CI 与运动耐量的关系; ③ CI 对 HFpEF 患者预后的预测价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2016-08-2018-08 于云南省第一人民医院心内科就诊且资料完整的 HFpEF 患者 120 例, 平均年龄(60.18±9.37)岁, 其中男性 87 例(72.5%), 高血压 72 例(60%), 冠心病 82 例(68.3%), 糖尿病 26 例(21.7%), 吸烟 88 例(73.3%), 平均 EF 值为(59.59±8.26)%, 平均 NYHA 分级为 2.22 级, 94 例(78.3%)服用血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂(ACEI/ARB), 65 例(54.2%)服用 β 受体阻滞剂, 58 例(48.3%)服用利尿剂。其中, %HRRer<80% 组 62 例(52%), %HRRer≥80% 组 58 例(48%)。

HFpEF 的诊断标准参照中国心力衰竭诊断与治疗指南 2018 提出的诊断标准^[10]: ①有典型心力衰竭的症状和体征; ② LVEF 正常或轻度下降(LVEF≥45%), 且左心室不大; ③有相关结构性心脏病存在的证据(如左心室肥厚、左心房扩大)和(或)舒张功能不全; ④超声心动图检查无心瓣膜病, 并可排外心包疾病、肥厚型心肌病、限制型(浸润性)心肌病等。入选患者需心功能稳定 3 个月以上, 存在心力衰竭症状 1 年以上。排除标准: 贫血, 心房颤动, 心脏永久起搏器植入术后, 慢性阻塞性肺病, 有症状的心肌缺血及外周血管病及关节疼痛所致的运动受限。心功能分级依照纽约心功能分级标准(NYHA)进行。

1.2 观察指标

收集患者的相关临床资料, 包括: 年龄、性别、身高、体重、既往吸烟、高血压、糖尿病、冠心病、心

肌梗死及冠状动脉(冠脉)支架置入史; CPET 前后 1 周内血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-pro-BNP)水平; CPET 前后 3 个月内的超声心动图参数, 包括舒张早期二尖瓣血流速度与舒张早期二尖瓣环运动速度比(E/e′)、三尖瓣最大反流速度(TR), 采用 Simpson 法测 LVEF; 药物, 包括 ACEI/ARB、β 受体阻滞剂和(或)利尿剂使用情况等。

1.3 CPET

使用瑞士 SCHILL 公司生产的 CS-200 运动心肺测试系统进行症状限制性 CPET。所有患者均采用 Ramp 功率递增踏车运动方案, 运动前休息 2 min 使心率和呼吸达到平稳状态, 随后以 0 Watt 登车 2 min 热身, 然后按每分钟递增功率(男性 10~20 W/min, 女性 8~15 W/min)直到患者不能维持踏车速度 60 转/min、Borg 评分≥17 分时停止负荷运动, 患者继续在零负荷状态下运动 3 min 后停止运动, 静息观察 3 min 结束测试。整个试验过程连续记录患者心率、血压、呼吸、氧饱和度、心电图和气体代谢指标。所有患者均因呼吸困难和乏力终止运动。CPET 指标包括: 静息心率、峰值心率、运动后 1 min 心率、静息血压、峰值血压、峰值摄氧量(peak oxygen uptake, peak VO₂)、相对峰值摄氧量比值(pred peak VO₂%)、氧脉搏(VO₂/HR, O₂ pulse)、做功效率(ΔVO₂/ΔWR)、呼吸交换率(RER)、二氧化碳通气当量斜率(VE/VCO₂ slope)、运动后 1 min 心率恢复(HRR1)、心率储备(HRRer)及 %HRRer。HRR1=峰值心率-运动后 1 min 心率, HRRer=峰值心率-静息心率, %HRRer=HRRer/[(220-年龄)-静息心率]×100%。

1.4 临床终点事件定义

临床重点事件包括全因死亡、左室辅助装置植入、心脏移植和(或)心力衰竭再住院。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据统计, 对计量资料进行正态性检验, 连续性数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验或 χ^2 检验, 单因素分析采用 Pearson 相关性分析, 多因素分析采用多重线性回归分析, 采用 Cox 比例风险模型分析单因素及多个变量与终点事件的关系, 并绘制生存曲线。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料比较

%HRRer<80% 组和 %HRRer≥80% 组临床基本资料见表 1。两组性别、年龄、BMI、高血压、冠心病、糖尿病、心肌梗死、吸烟、EF 值和药物(ACEI/ARB、β 受体阻滞剂、利尿剂)使用等均无统计学差异; %HRRer<80% 组 NT-pro-BNP、E/e′和 TR 均高于 %HRRer≥80% 组。

表 1 患者临床资料
 Table 1 Baseline data 例(%), $\bar{x} \pm s$

项目	例(%), $\bar{x} \pm s$		P 值
	%HRRer<80% (62 例)	%HRRer≥80% (58 例)	
男性	45(73)	42(72)	1.00
年龄/岁	59.95±9.71	60.41±9.08	0.79
BMI	24.74±2.35	24.09±3.13	0.20
NYHA 分级			
II	21(34)	23(40)	
III	38(61)	33(57)	
IV	3(5)	2(3)	
吸烟	40(65)	48(83)	0.17
糖尿病	17(27)	9(16)	0.13
高血压	39(56)	33(57)	0.58
冠心病	45(73)	37(64)	0.33
心肌梗死	25(40)	16(28)	0.18
药物治疗			
ACEI/ARB	45(73)	49(84)	0.72
β受体阻滞剂	30(48)	35(60)	0.46
利尿剂	27(44)	31(53)	0.31
NT-pro-BNP/ (pg·ml ⁻¹)	581.78±27.21	440.13±22.54	0.00
LVEF/%	53.26±8.67	53.95±7.85	0.65
E/e'	16.12±2.92	14.31±3.54	0.02
TR/(m·s ⁻¹)	2.93±0.71	2.62±0.66	0.04

2.2 运动试验资料比较

两组的运动试验指标表明,%HRRer≥80%组较%HRRer<80%组有更高的 peak VO₂、pred peak VO₂%、ΔVO₂/ΔWR,更长的运动时间,更低的 VE/VCO₂ slope,更高的静息心率、峰值心率、峰值舒张压和更快的心率恢复(均 P<0.05)。见表 2。

表 2 两组 CPET 参数比较

Table 2 CPET data of two groups

项目	例(%), $\bar{x} \pm s$		P 值
	%HRRer<80% (62 例)	%HRRer≥80% (58 例)	
静息心率/(次·min ⁻¹)	68.37±9.69	72.98±12.28	0.024
静息收缩压/mmHg [△]	124.66±16.66	126.65±14.35	0.49
静息舒张压/mmHg	77.05±11.54	79.89±10.21	0.16
运动时间/min	6.81±1.43	8.85±1.97	0.02
RER	1.18±0.06	1.20±0.06	0.04
peak VO ₂ /(ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	17.55±4.43	20.21±4.20	0.001
pred peak VO ₂ %	66.67±14.26	75.50±13.99	0.001
氧脉搏	9.41±2.72	8.52±2.14	0.54
ΔVO ₂ /ΔWR	8.10±2.48	9.51±2.10	0.001
VE/VCO ₂ slope	34.32±5.45	32.51±4.35	0.04
峰值心率/(次·min ⁻¹)	126.18±14.33	155.36±12.94	0.000
心率恢复/次	14.15±7.51	20.52±9.75	0.000
峰值收缩压/mmHg	183.87±29.66	188.19±24.17	0.39
峰值舒张压/mmHg	99.08±24.03	108.91±23.34	0.025

[△] 1 mmHg=0.133 kPa。

2.3 %HRRer 与 CPET 参数的相关性

Pearson 相关性分析显示,%HRRer 与 peak VO₂(r=0.416, P<0.01)、pred peak VO₂%(r=0.398, P<0.01)、ΔVO₂/ΔWR(r=0.383, P<0.01)、RER(r=0.351, P<0.01)、HRR1(r=0.331, P<0.01)、峰值舒张压(r=0.201, P<0.05)呈正相关,与 VE/VCO₂ slope(r=-0.214, P<0.05)呈负相关;与氧脉搏、静息收缩压/舒张压、峰值收缩压无相关性。

将患者性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、冠心病、NT-pro-BNP、peak VO₂、ΔVO₂/ΔWR、RER、VE/VCO₂ slope、HRR1,峰值舒张压作为自变量,以%HRRer 作为因变量行多重线性回归,显示%HRRer与年龄、BMI、peak VO₂、HRR1 呈正相关。见表 3。

2.4 %HRRer 对 HFpEF 患者远期预后的预测价值

至 2018 年 8 月 31 日,120 例患者完成随访,平均随访时间(16.9±6.5)个月,共发生终点事件 26 例(21.7%),其中死亡 1 例,心力衰竭再住院 25 例。%HRRer<80%组终点事件的发生明显多于%HRRer≥80%组(35.5%:6.9%, P<0.01)。终点事件预测的单因素分析显示,除了%HRRer 降低,冠心病、心肌梗死、糖尿病、低 peak VO₂、低氧脉搏、低 ΔVO₂/ΔWR、高 VE/VO₂ slope 均与 HFpEF 患者发生心血管终点事件有显著相关性。对上述指标进行多因素 Cox 回归模型分析(表 4),结果显示:%HRRer 异常、低 peak VO₂、心肌梗死与糖尿病是 HFpEF 患者心血管事件的独立预测因子,其中%HRRer≥80%的患者发生心血管终点事件的风险是%HRRer<80%患者的 3.81 倍(图 1)。

表 3 多重线性回归分析结果

Table 3 The result of multiple linear regression analysis

参数	偏回归系数	标准误	t 值	P 值
常数项	-0.878	0.340	-2.58	0.60
年龄	0.291	0.001	4.569	0.000
BMI	0.374	0.005	5.195	0.000
peak VO ₂	0.989	0.005	7.914	0.000
HRR1	0.144	0.001	2.182	0.031

表 4 多变量 Cox 回归模型分析结果

Table 4 The result of multivariate Cox regression analysis

变量	HR(95%CI)	P 值
%HRRer \geq 80%	3.81(1.31~6.90)	0.035
心肌梗死	3.36(1.49~7.55)	0.003
糖尿病	3.01(1.31~6.90)	0.009
peak VO ₂ \geq 18 ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	11.73(3.40~40.51)	0.000

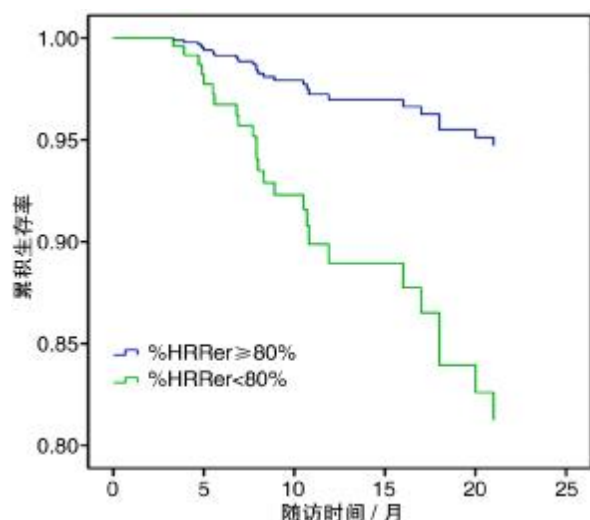


图 1 %HRRer $<$ 80%组与%HRRer \geq 80%组的累计生存率曲线

Figure 1 Survival curves of %HRRer $<$ 80% group and %HRRer \geq 80% group

3 讨论

在负荷运动的初始阶段,心率上升主要依赖迷走神经活性的抑制,运动后期心率持续上升则主要由交感神经张力增加介导,因此,CI与心脏自主神经系统功能障碍有着紧密关系^[11-12]。同时CI也与运动量(或强度)紧密相关,本研究中CPETs的RER为 1.18 ± 0.06 ,所有患者Borg评分 ≥ 17 ,提示达极量运动标准。

高于既往研究中30%~40%CHF患者发生CI,本研究中,52%的HFpEF患者%HRRer $<$ 80%。与变时功能正常的HFpEF患者相比,变时

功能下降的患者运动时间缩短,运动耐量、做功效率降低,VE/VCO₂ slope升高,心率恢复延迟,同时,其NYHA心功能分级及心力衰竭标志物NT-pro-BNP水平更高,心脏超声检查中舒张功能降低更明显。虽然CHF患者达最大运动量时峰值心率可能只是轻度降低,然而CI患者心率储备降低则主要源于交感神经兴奋性异常所致的静息心率升高。目前,CHF患者CI的病理生理学机制尚不完全清楚,现普遍认为与自主神经功能紊乱及突触后 β -肾上腺素能受体的敏感性降低有关^[12]。

研究表明,在健康人群及慢性疾病人群中,迷走神经活性越高,运动耐量也越高。与既往部分研究结果一致^[13-16],本研究经Pearson相关分析及多重线性回归分析显示,%HRRer与peak VO₂呈独立正相关。基于Fick公式(摄氧量=心率 \times 每搏输出量 \times 动静脉氧分压差)Higginbotham等测算出:健康人运动时最大摄氧量较静息时提高4倍,其中2.2倍通过提升心率获得,0.3倍通过提高每搏输出量获得,1.5倍通过增加外周动静脉氧分压差获得。由此可见,运动中心率上升是运动耐量增加的重要因素。然而,因为难以控制其他对心率有潜在影响的因素,对于变时功能不全与运动耐量的关系还存在争议。在Roche和Witte的研究中并未观察到心率反应正常与异常的CHF患者运动耐量存在差异^[17-18]。据此,运动中的心率变时效应究竟是参与摄氧量上升的原因之一还是其伴随指标尚待进一步研究。

本研究中,%HRRer $<$ 80%组终点事件明显多于%HRRer \geq 80%组。多因素Cox回归模型分析显示,%HRRer \geq 80%的患者发生心血管终点事件的风险是%HRRer $<$ 80%患者的3.81倍。%HRRer预测心血管事件的机理尚不完全清楚。Brenner等观察到72%运动负荷试验中无ST段下移的CI患者冠脉造影发现严重的冠脉病变,提示CI对冠心病风险的预测价值。Babak等也发现,CI患者心肌缺血评分更高,然而,在控制心肌缺血、性别、年龄、体适能及其他心血管危险因素后,CI对心源性死亡仍有预测价值。由此可推测CI还通过其他途径如自主神经功能及体内儿茶酚胺作用等实现对不良心血管事件的预测。与HFrEF类似地,本研究中HFpEF患者peak VO₂亦明显降低,同时再次证实了运动耐量对HFpEF患者预后强大的独立预测作用。Brubaker等^[2]从其研究中得出,CHF患者运动耐量降低的15%与CI直接相关,该结论从%HRRer与peak VO₂相关性的角度解释了CI对预后预测作用的机理。

心率储备分数是重要而简单易行的临床指标,规范的运动训练、危险因素的控制和药物治疗可以改善CHF患者的CI、提高运动耐量^[19-20]。因此,

对 HFpEF 和 HFrEF 患者在心力衰竭早期即应积极进行干预,以改善远期预后。

本研究样本量有限,难免存在一定程度的选择偏倚,在今后的研究中应扩大样本量、延长随访时间、增加研究指标、分病种进行研究,进一步了解 HFpEF 患者 %HRRer 与临床指标的关系及其对预后的评判价值。

参考文献

- [1] Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2006, 114(20):2138-2147.
- [2] Brubaker PH, Joo KC, Stewart KP, et al. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients [J]. *J Cardiopulm Rehabil*, 2006, 26(2):86-89.
- [3] Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management [J]. *Circulation*, 2011, 123(9):1010-1020.
- [4] Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death [J]. *New Engl J Med*, 2005, 352(19):1951-1958.
- [5] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2014, 129(3):e28-e292.
- [6] 陈宏,周鹏,侯霖芯,等.射血分数保留心力衰竭的临床特征及预后因素分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(10):1018-1023.
- [7] Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(11):998-1005.
- [8] Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes [J]. *Circulation*, 2012, 126(1):65-75.
- [9] Arena R, Guazzi M, Cahalin LP, et al. Revisiting cardiopulmonary exercise testing applications in heart failure: aligning evidence with clinical practice [J]. *Exercise Sport Sci Rev*, 2014, 42(4):153-160.
- [10] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组. 中国心力衰竭诊断与治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789.
- [11] Kriatselis CD, Nedios S, Kelle S, et al. Oxygen kinetics and heart rate response during early recovery from exercise in patients with heart failure [J]. *Cardiol Res Pract*, 2012:5128-5157.
- [12] Dresing TJ, Blackstone EH, Pashkow FJ, et al. Usefulness of impaired chronotropic response to exercise as a predictor of mortality, independent of the severity of coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(6):602-609.
- [13] Al-Najjar Y, Witte KK, Clark AL. Chronotropic incompetence and survival in chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(1):48-52.
- [14] Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropy: the Cinderella of heart failure pathophysiology and management [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(3):267-269.
- [15] Jorde UP, Vittorio TJ, Kasper ME, et al. Chronotropic incompetence, beta-blockers, and functional capacity in advanced congestive heart failure: time to pace? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(1):96-101.
- [16] Piotrowicz E, Buchner T, Piotrowski W, et al. Influence of home-based telemonitored Nordic walking training on autonomic nervous system balance in heart failure patients [J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(6):1205-1212.
- [17] Witte KK, Cleland JG, Clark AL. Chronic heart failure, chronotropic incompetence, and the effects of beta blockade [J]. *Heart*, 2006, 92(4):481-486.
- [18] Roche F, Pichot V, Da Costa A, et al. Chronotropic incompetence response to exercise in congestive heart failure, relationship with the cardiac autonomic status [J]. *Clin Physiol*, 2001, 21(3):335-342.
- [19] 丁立群,张云梅,张进,等.运动康复治疗对射血分数保留心力衰竭患者运动耐力、舒张功能和生活质量的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(9):846-850.
- [20] Volterrani M, Iellamo F. Cardiac rehabilitation in patients with heart failure: New perspectives in exercise training [J]. *Card Fail Rev*, 2016, 2(1):63-68.

(收稿日期:2018-11-20; 修回日期:2019-02-15)