

心肺运动试验及红细胞分布宽度预测非心脏手术后心血管并发症的研究进展

赵庆恒 李元民

【摘要】 非心脏手术后的心血管并发症,如心肌梗死或损伤、充血性心力衰竭等,是患者围术期死亡的主要原因之一。因此,对患者进行准确地术前评估、早期心血管风险预测及干预极为重要。该文主要介绍心肺运动试验、红细胞分布宽度与非心脏手术后心血管并发症之间的关系。

【关键词】 心肺运动试验;红细胞分布宽度;非心脏手术;心血管并发症

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.03.007

全球每年有 2 亿多成人接受大型非心脏手术^[1],非心脏手术并发症总体发生率为 7%~11%,死亡率为 0.8%~1.5%,其中心脏并发症高达 42%^[2],死亡率为 0.5%~1.5%^[3],心血管并发症仍是非心脏手术患者发病和死亡的重要原因之一^[4]。术中及术后 72 h 内是心血管并发症高发期^[5],围术期心肌梗死则更易发生在术后 48 h 内^[6]。

1 心肺运动试验(CPET)

1.1 CPET 主要观察指标

CPET 是一种评价心肺储备功能和运动耐力的无创性检查方法,在运动状态下,对受试者心肺功能进行联合测定和综合评估。根据患者的运动能力、心功能分级、既往病史和运动试验情况等,选择起始的运动负荷和增量,在功率自行车(或跑台)上自静息状态开始,阶梯式递增速度运动,并监测整个过程中心电图、血压及肺功能变化,根据受试者自觉症状及监测指标终止运动,运动时间一般为 8~12 min。^[1]

观察指标可分为 3 大类。(1)反映运动耐量以及心功能的指标:最大摄氧量($VO_2\max$)、每千克最大摄氧量($VO_2\max/kg$)、无氧阈(AT)、代谢当量(MET)、氧脉搏(VO_2/HR)、最大心率储备(HRRmax)、呼吸交换率(R)、呼吸商(RQ)以及单位功率摄氧量($\Delta VO_2/\Delta W$)等;(2)反映通气功能的

指标:呼吸储备(BR)、最大通气量(VE_{\max})、潮气量/吸气肺总量(VT/IC)以及流量-容积环(F/V 环)等;(3)反映气体交换的指标:动脉血氧分压(PaO_2)、肺泡气-动脉血氧分压差($P_{(A-a)}O_2$)、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)、呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)、动脉呼气末二氧化碳分压差($P_{(a-ET)}CO_2$)、氧通气当量(VE/VO_2)、二氧化碳通气当量(VE/VCO_2)以及生理死腔与潮气量比值(VD/VT)等。在实际测试中,部分受试者不能维持功率继续增加而达到最大的运动状态,没有平台出现,这种情况称为峰值摄氧量(VO_{2peak}),通常以 VO_{2peak} 代替 VO_{2max} 。

1.2 CPET 在手术评估中的优势

作为术前评估预后的辅助手段,CPET 优势如下:(1)在术前评估个体的心肺耐力时更加科学、精准、全面、客观,且是无创检查;(2)作为一种动态评估检查,可以将心率、血氧饱和度、血压和心电图与吸气/呼气分析同步测量,对呼吸、循环、代谢和血液系统的综合反应提供整体评估^[7]。(3)协助诊断疾病、判断患者的危险分层和预后,评估患者治疗后的反应,评估个体化的心肺功能储备和功能受损程度。(4)可在一定程度上模拟手术对患者施加的负荷,并较为全面地评估手术耐受力,类似于运动时的机体功能反应^[8-9]。因此,CPET 被视为非侵入性评估心肺功能的“金标准”。

1.3 CPET 参数预测非心脏手术后心血管并发症

手术风险评估有两个主要组成部分,一部分与手术类型有关,一部分是患者的心肺功能。美国心脏病

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2017MH097)

作者单位:271000 泰安,山东第一医科大学(赵庆恒);271026

泰安,山东第一医科大学第二附属医院心血管内科(李元民)

通信作者:李元民,Email:liyym575@126.com

学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)建议表明,确定患者心肺功能是术前心脏风险评估的关键。心肺功能可用 MET 来测量,如果患者爬两层楼梯或跑一小段距离(4 MET)而无症状,则可以进行大型非心脏手术,否则表明患者的心肺功能较差,较差的心肺功能与术后心脏不良事件发生率增加有关^[10]。CPET 参数中 AT、VO₂peak 等与接受非心脏手术患者的心脏功能变化有较强的相关性。Older 等^[11]回顾性分析了术前行 CPET 的 187 例外科手术老年患者,发现 AT<11 mL·kg⁻¹·min⁻¹的患者术后心血管并发症病死率为 18%,AT≥11 mL·kg⁻¹·min⁻¹的患者病死率仅为 0.8%;而有心肌缺血征象合并 AT<11 mL·kg⁻¹·min⁻¹的患者病死率高达 42%,相反的,AT>11 mL·kg⁻¹·min⁻¹合并术前心肌缺血患者病死率仅为 4%,证实 AT 是术后心血管并发症发病率的良好预测指标。VO₂peak 也是术后并发症可靠的独立预测因子,Brunelli 等^[12]对术前进行 CPET 的 204 例行肺切除患者进行研究,结果术后有 6 例死亡均发生在 VO₂peak<20 mL·kg⁻¹·min⁻¹的患者中(4 例 VO₂peak<12 mL·kg⁻¹·min⁻¹)。VO₂peak>20 mL·kg⁻¹·min⁻¹的患者心血管病发病率为 3.5%,死亡率为 0;VO₂peak<12 mL·kg⁻¹·min⁻¹患者心血管病发病率为 17%,死亡率为 13%,证实 VO₂peak<12 mL·kg⁻¹·min⁻¹与术后心脏事件发生率、死亡率增加明显相关。上述结果是基于小样本量的研究,存在偏倚可能,但表明低 VO₂peak 与术后心脏并发症发生率、死亡率高度相关,CPET 有助于手术风险分层。基于心血管疾病的死亡几乎都局限于 AT<11 mL·kg⁻¹·min⁻¹的患者^[8],而低 VO₂peak 又是非心脏手术患者风险评估时的另一重要指标,有研究建议将术前风险增加的参数阈值设置在 VO₂peak<15 mL·kg⁻¹·min⁻¹和 AT<11 mL·kg⁻¹·min⁻¹^[9]。当 VO₂peak<15 mL·kg⁻¹·min⁻¹、AT<11 mL·kg⁻¹·min⁻¹时,患者心肺耐力不能满足手术需求,应考虑暂缓手术。此外,James 等^[13]观察了 83 例年龄≥40 岁接受非心脏手术患者,术前计算风险评分、测量血浆生物标志物和行 CPET 检查(记录 AT 和 VO₂peak 等参数),术后随访 28 d 发现 CPET 预测价值大于风险评分系统和血浆生物标志物,对心血管不良事件具有较好的预测精度。静态肺功能评估为高危的患者,如术前第一秒用力呼气容积(FEV1)占预计值百分比≤40% 预计值、PaCO₂≥45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)等,认为不能耐受手术,可通

过 CPET 作出更客观评价。Morice 等^[14]对 37 例行静态肺功能测定 FEV1 占预计值百分比<40%的患者进一步行 CPET 检查,仅 13 例患者完成 CPET 测试,且测定 VO₂peak>15 mL·kg⁻¹·min⁻¹,其中 8 例患者自愿接受手术,术后有 6 例安全完成手术且无术后并发症,证实术前行 CPET 评估比普通肺功能检查更为客观、可靠。当前 CPET 的使用已经扩展到指导术前的方案制定。

2 红细胞分布宽度(RDW)

RDW 作为红细胞参数之一,参考范围为 12.3%~15.4%,可以反映红细胞体积的异质性,红细胞生成或破坏等均可导致 RDW 变化。

2.1 RDW 是心血管疾病的风险预测指标

RDW 被认为是有前景的心血管疾病预测指标^[15]。Melchio 等^[16]评估 RDW 在急性心力衰竭(AHF)住院患者中的预后作用,回顾性观察了 451 例连续出院的 AHF 患者,中位随访 18 个月后,证实 RDW 是判断 AHF 患者长期预后较差的强有力指标,其预后价值高于其他公认的风险因素或生物标志物。Tonelli 等^[17]发现 RDW 升高与心血管事件和全因死亡风险独立相关,RDW 升高 1%,其死亡风险增加 14%。Lippi 等^[18]在 2009 年首次公布了 RDW 与急性冠状动脉综合征(ACS)潜在的关系,确诊为 ACS 的患者 RDW 水平明显高于对照组,RDW 可与其他常规心脏标志物一起用于 ACS 急诊患者的风险预测。Borné 等^[19]在一项队列研究中发现,高 RDW 与致死性冠状动脉疾病(CAD)的发病率增加相关,与非致死性 CAD 的发病率无关。Shah 等^[20]首次通过增加 RDW 指标以改善弗雷明汉风险评分(FRS)模型,使得 FRS 预测冠状动脉粥样硬化心脏病(冠心病)相关死亡率的准确性显著提高,该研究表明,RDW 是一种有前途的预后指标。由此可见,RDW 与多种心血管疾病存在关联,并与疾病的发生和病情严重程度相关。RDW 在心血管疾病临床诊断、危险分层及预后评价上有独特优势。

2.2 心血管损伤导致 RDW 升高的机制

方士杰等^[21]认为炎症反应对于冠状动脉血管的破坏作用是冠状动脉病变的主要因素,其病理生理学机制可能是冠状动脉血管暴露在氧化应激环境中,血管内皮细胞受损,胆固醇结晶沉积在血管壁,并加重动脉粥样硬化。氧化应激作为常见的心血管危险因素,在动脉粥样硬化损伤的发病机制中

起重要作用,同时也是维持造血细胞内环境平衡的重要调节因子,造血细胞内环境平衡的紊乱可能导致造血干细胞功能异常^[22-24]。红细胞在冠状动脉损伤过程中扮演重要角色^[25-29]:(1)红细胞参与炎症反应过程。炎症反应通过抑制促红细胞生成素生成,调节红细胞的产生、成熟和存活,并通过破坏红细胞膜和增强氧化应激使红细胞存活率降低及异质性增大。(2)红细胞在动脉粥样硬化斑块的形成和稳定性方面起重要作用。首先,红细胞膜胆固醇含量升高可使斑块的脂质核扩大,促进斑块从稳定病变向不稳定病变转变;其次,红细胞膜胆固醇升高促进细胞的氧化损伤,诱导动脉粥样硬化进展。(3)红细胞变形能力减弱。红细胞变形能力减弱使红细胞聚集增加、血黏度改变和微循环血液流动受损,加重微循环缺氧。以上因素协同作用损伤冠状动脉,进而导致心血管系统(尤其是心肌细胞)易受缺血、缺氧等各种病理状态的影响。

2.3 RDW 预测非心脏手术后心血管并发症研究进展

虽然 RDW 是诸多疾病尤其是心血管疾病的预后指标,但国内外有关术前 RDW 预测非心脏手术后心血管并发症的研究极为少见。Abdullah^[30]等在一项回顾性队列研究中观察非心脏手术老年患者术前 RDW 和 30 d 死亡率的关系,结果发现高水平的 RDW 会增加 30 d 围手术期死亡率。阳敏^[31]等探讨了 RDW 与肾移植术后急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者病死率的相关性,证明 RDW 升高与肾移植术后 ARDS 患者疾病严重程度和 50 d 病死率相关。2 项研究均表明 RDW 作为一种廉价、方便的生物标志物,在围手术期预测短期死亡率方面具有较好的作用。

3 CPET 参数与 RDW 的关系

Barcin 等^[32]研究了行运动平板试验(ETT)的 132 例非阻塞性 CAD 且无心力衰竭症状的患者,根据 ETT 测定的 MET 水平分为 3 组,结果发现运动能力差的患者 RDW 水平明显高于中、高度运动能力组,证明 RDW 值升高的患者运动能力可能受损。Nishiyama 等^[33]探讨 RDW 是否与 CAD 患者运动耐受受损有关,结果表明,运动训练显著提高后, RDW 与促红细胞生成素水平变化呈正相关,且均明显降低;运动训练使 AT、VO₂peak 明显增加,且 VO₂peak 与 RDW 呈显著负相关。该研究首次证实降低 RDW 与降低 CAD 患者的红细胞生成素水平

相关,提示 RDW 的异质性可能由髓系红细胞增殖引起。其次,运动训练能增强 CAD 患者运动耐受性,提高 VO₂peak,降低 RDW,改善预后。RDW 反映氧转运能力,而氧转运能力的降低可能是心血管疾病 RDW 升高与预后不良的潜在机制之一。Hong 等^[34]在研究中证实了高 RDW 与慢性心力衰竭(心衰)患者的 VO₂peak 和二氧化碳通气斜率(VE/VCO₂slope)独立相关,RDW 升高与心衰患者的运动耐力下降及通气效率低下有关,并可能是心衰进一步加重的迹象。

Alshawabkeh 等^[35]研究了 RDW 与成人先天性心脏病不良预后关系,发现 RDW 增高与纽约心脏协会心功能分级(NYHA)恶化存在相关性,即 RDW 升高与 VO₂peak 降低、VE/VCO₂slope 增大相关,这一趋势与 CPET 预测术后心衰结果类似。因此,我们推测 RDW 与非心脏手术后心血管并发症也存在相关性。

4 存在的问题及展望

上述研究证实 CPET 参数与 RDW 均能不同程度地预测非心脏手术后心血管并发症,且两者之间存在内在联系,但检索国内外文献,未发现二者联合应用于非心脏手术后心血管并发症的相关研究。因此,有必要进一步探究 CPET 联合 RDW 预测非心脏手术后心血管并发症的潜在价值,为临床上更好地预测术后心血管风险的发生、预防提供依据。

虽然 CPET 有良好的应用前景,且有研究支持术前行 CPET 作为非心脏手术后心血管并发症的预测手段,但其实际临床应用仍有限。既往研究多与胸、腹外科手术相关,其他外科领域相对较少。总之,RDW 联合 CPET 参数预测非心脏手术后心血管并发症较单一指标更具价值,但仍需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery[J]. N Engl J Med, 2015, 373(23):2258-2269.
- [2] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management; The Joint Task Force on Non-cardiac Surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)[J]. Eur Heart J, 2014, 35(35):2383-2431.
- [3] Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac

- management in non-cardiac surgery; the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA)[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(2):92-137.
- [4] Mureddu GF. Current multivariate risk scores in patients undergoing non-cardiac surgery[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2017, 87(2):848.
- [5] 赵玉生, 王士雯, 马艳梅, 等. 老年非心脏手术围手术期心血管并发症危险因素分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2002, 1(2):93-94.
- [6] Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(8):523-528.
- [7] Levett DZ, Grocott MP. Cardiopulmonary exercise testing for risk prediction in major abdominal surgery [J]. *Anesthesiol Clin*, 2015, 33(1):1-16.
- [8] Older P, Hall A. Clinical review: how to identify high-risk surgical patients[J]. *Crit Care*, 2004, 8(5):369-372.
- [9] Iorio A, Magri D, Paolillo S, et al. Rationale for cardiopulmonary exercise test in the assessment of surgical risk[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013, 14(4):254-261.
- [10] Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2014, 130(24):e278-e333.
- [11] Older P, Smith R, Courtney P, et al. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing[J]. *Chest*, 1993, 104(3):701-704.
- [12] Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection[J]. *Chest*, 2009, 135(5):1260-1267.
- [13] James S, Jhanji S, Smith A, et al. Comparison of the prognostic accuracy of scoring systems, cardiopulmonary exercise testing, and plasma biomarkers: a single-centre observational pilot study[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112(3):491-497.
- [14] Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, et al. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection[J]. *Chest*, 1992, 101(2):356-361.
- [15] Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(10):E402-E411.
- [16] Melchio R, Rinaldi G, Testa E, et al. Red cell distribution width predicts mid-term prognosis in patients hospitalized with acute heart failure: the RDW in Acute Heart Failure (RE-AHF) study[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(2):239-247.
- [17] Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease[J]. *Circulation*, 2008, 117(2):163-168.
- [18] Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, et al. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(3):353-357.
- [19] Borné Y, Smith JG, Melander O, et al. Red cell distribution width in relation to incidence of coronary events and case fatality rates: a population-based cohort study[J]. *Heart*, 2014, 100(14):1119-1124.
- [20] Shah N, Pahuja M, Pant S, et al. Red cell distribution width and risk of cardiovascular mortality: insights from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-III[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 232:105-110.
- [21] 方士杰, 张强, 杨丽红, 等. MPV、PDW、RDW 与冠心病的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(1):15-19.
- [22] Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2009, 50(5):402-409.
- [23] Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance [J]. *Circulation*, 2007, 115(10):1285-1295.
- [24] Ghaffari S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(11):1923-1940.
- [25] Parizadeh SM, Jafarzadeh-Esfehani R, Bahreyni A, et al. The diagnostic and prognostic value of red cell distribution width in cardiovascular disease: current status and prospective[J]. *Biofactors*, 2019, 45(4):507-516.
- [26] Lin HL, Xu XS, Lu HX, et al. Pathological mechanisms of erythrocyte-induced vulnerability of atherosclerotic plaques [J]. *Med Hypotheses*, 2008, 70(1):105-108.
- [27] Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, et al. Free cholesterol in atherosclerotic plaques; where does it come from?[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18(5):500-507.
- [28] Tziakas D, Chalikias G, Grapsa A, et al. Red blood cell distribution width: a strong prognostic marker in cardiovascular disease: is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2012, 51(4):243-254.
- [29] Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru B, et al. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 765:211-216.
- [30] Abdullah HR, Sim YE, Sim YT, et al. Preoperative red cell distribution width and 30-day mortality in older patients undergoing non-cardiac surgery: a retrospective cohort observational study [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8

- (1);6226.
- [31] 阳敏, 明英姿, 刘洪, 等. 红细胞容积分布宽度与肾移植术后 ARDS 患者病死率的相关性分析[J]. 器官移植, 2017, 8 (4):276-281.
- [32] Barcin C, Celik M, Yuksel UC, et al. Higher red cell distribution width values are associated with impaired exercise capacity during exercise treadmill testing in patients without obstructive coronary disease: a preliminary study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(3):387-392.
- [33] Nishiyama Y, Niiyama H, Harada H, et al. Effect of exercise training on red blood cell distribution width as a marker of impaired exercise tolerance in patients with coronary artery disease[J]. Int Heart J, 2016, 57 (5): 553-557.
- [34] Hong SJ, Youn JC, Oh J, et al. Red cell distribution width as an independent predictor of exercise intolerance and ventilatory inefficiency in patients with chronic heart failure [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(3):635-643.
- [35] Alshawabkeh L, Rajpal S, Landzberg MJ, et al. Relationship of red cell distribution width to adverse outcomes in adults with congenital heart disease (from the Boston Adult Congenital Heart Biobank)[J]. Am J Cardiol, 2018, 122(9):1557-1564.
- (收稿:2020-01-25 修回:2020-04-02)
(本文编辑:丁媛媛)

~~~~~  
(上接第 135 页)

- [28] Bongiorno MG, Burri H, Deharo JC, et al. 2018 EHRA expert consensus statement on Lead extraction; recommendations on definitions, endpoints, research trial design, and data collection requirements for clinical scientific studies and registries; endorsed by APhRS/HRS/LAHRs [J]. Europace, 2018, 20(7):1217.
- [29] Coffey JO, Sager SJ, Gangireddy S, et al. The impact of transvenous lead extraction on tricuspid valve function[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2014, 37(1):19-24.
- [30] Uehara K, Minakata K, Watanabe K, et al. Tricuspid valve repair for severe tricuspid regurgitation due to pacemaker leads[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2016, 24 (6): 541-545.
- [31] Hasumi E, Fujiu K, Kawata T, et al. The influence of His bundle pacing on tricuspid valve functioning using three-dimensional echocardiography[J]. HeartRhythm Case Rep, 2018, 4(9):437-438.
- (收稿:2019-07-17 修回:2020-02-13)  
(本文编辑:胡晓静)