综　述

从“延长生命”到“赋能生活”：心肺运动试验指导下的慢性心力衰竭多靶点治疗与运动耐量评价综述

罗荣焕　元奎昌（通讯作者）

（延边大学附属医院　吉林延吉　133000）

【摘　要】慢性心力衰竭是各类心血管疾病进展至终末期的共同临床综合征，既往临床治疗重心聚焦于降低全因死亡率、减少心衰反复住院等硬性临床终点，随着心血管慢病管理理念革新，诊疗目标逐步延伸至改善患者日常活动能力、优化长期生存质量。心肺运动试验（CPET）依托运动状态下气体交换、血流动力学同步实时监测，是现阶段客观评价机体心肺储备与运动耐量的金标准，峰值摄氧量（peakVO₂）、二氧化碳通气当量斜率（VE/VCO₂ slope）、无氧阈（AT）等关键参数，可精准反映机体氧转运利用效率与肺通气匹配水平，在心衰病情分层、预后预判、药物疗效评价中具备不可替代的临床价值。本文系统梳理传统神经内分泌抑制剂、ARNI、SGLT2抑制剂等不同作用靶点抗心衰药物对运动耐量的差异化影响，对比NYHA心功能分级、超声心动图、NT-proBNP、6分钟步行试验（6MWT）与CPET在功能评估中的优缺点。现有循证医学证据表明，沙库巴曲缬沙坦与SGLT2抑制剂在标准化心衰治疗基础上联用，可通过中心血流动力学优化与外周代谢改善双重机制产生运动获益叠加效应，高度契合“以患者为中心”、兼顾生存期与生活质量的现代心衰管理理念。本文归纳当前相关临床研究现存局限性，探讨将CPET功能指标纳入新药临床疗效评价体系的现实意义与发展前景，为慢性心力衰竭个体化多靶点诊疗方案构建提供循证依据。

【关键词】慢性心力衰竭；心肺运动试验；运动耐量；ARNI；SGLT2抑制剂；疗效评估

From "Extending Life" to "Empowering Daily Living": A Review of Multi-target Therapies for Chronic Heart Failure Guided by Cardiopulmonary Exercise Testing and the Evaluation of Exercise Tolerance

Luo Ronghuan　Yuan Kuichang（Corresponding Authors）

（Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin　133000）

[Abstract] Chronic heart failure is a common clinical syndrome representing the progression of various cardiovascular diseases to the end-stage. Previously, the focus of clinical treatment centered on reducing all-cause mortality and minimizing recurrent hospitalizations due to heart failure—namely, hard clinical endpoints. However, with the evolution of cardiovascular chronic disease management paradigms, therapeutic goals have gradually expanded to include improving patients 'daily functional capacity and optimizing their long-term quality of life. The Cardiopulmonary Exercise Test (CPET), which utilizes synchronous real-time monitoring of gas exchange and hemodynamics during exercise, serves as the gold standard for objectively assessing cardiopulmonary reserve and exercise tolerance at present. Key parameters such as peak oxygen uptake (peak VO_2), carbon dioxide ventilation equivalent slope (VE/VCO_2 slope), and anaerobic threshold (AT) can precisely reflect the body's oxygen transport efficiency and its pulmonary ventilation-metabolism matching capability, offering irreplaceable clinical value in heart failure disease stratification, prognosis prediction, and evaluation of pharmacological efficacy. This article systematically reviews the differential effects of anti-heart failure agents targeting different therapeutic mechanisms—such as traditional neuroendocrine inhibitors, ARNIs, and SGLT2 inhibitors—on exercise tolerance, and compares the strengths and limitations of NYHA cardiac function classification, echocardiography, NT-proBNP levels, the 6-minute walk test (6MWT), and CPET in functional assessment. Current evidence-based medical data demonstrate that the combination of sacubitril/valsartan with SGLT2 inhibitors, when added to standard heart failure treatment regimens, can generate a synergistic exercise benefit through dual mechanisms: optimization of central hemodynamics and improvement of peripheral metabolism—aligning closely with the modern "patient-centered" approach to heart failure management, which balances survival outcomes with quality of life. This article summarizes the existing limitations of current relevant clinical studies, explores the practical significance and future prospects of incorporating CPET functional parameters into the clinical efficacy evaluation system for new drugs, and provides an evidence-based foundation for developing individualized multi-target therapeutic strategies for chronic heart failure.

[Key words] Chronic heart failure; Cardiopulmonary exercise test; Exercise tolerance; ARNI; SGLT2 inhibitor; Efficacy assessment

引言

伴随现代医学从疾病救治向健康管理转型，心衰治疗目标正式从单纯“延长生命”转变为“赋能生活”，即在延长

生存期的基础上最大限度恢复患者生理活动能力。传统评估手段中，NYHA 心功能分级主观性强、可重复性差；6 分钟步行试验易受骨关节病变、外周血管疾病、患者主观发力程度干扰；左室射血分数（LVEF）对射血分数保留心衰（HFpEF）预后评估效能有限。CPET 通过动态监测运动全过程摄氧、通气、心率、血压变化，突破静态检查局限性，可精准量化全身有氧代谢储备，其核心指标对心衰不良事件的预测价值在 HFpEF 人群中甚至优于 LVEF。基于上述临床现状，本文围绕 CPET 指导下各类抗心衰药物对运动耐量的作用展开系统综述，为完善多维度、全周期的心衰疗效评价体系提供参考。

1 心衰预后评估手段优劣对比

1.1 传统临床评估手段应用价值与固有局限

NYHA 心功能分级是临床沿用数十年的简易功能评价工具，依据日常活动诱发不适症状轻重将心功能划分为Ⅰ～Ⅳ级，操作简便、无需特殊器械，常作为临床试验入组筛选及粗略疗效判定标准。但该分级高度依赖医师主观判断与患者自身症状描述，个体耐受差异、情绪状态均可干扰分级结果，难以捕捉药物带来的细微运动功能改善，灵敏度不足。

超声心动图测量的 LVEF 是心衰分型的核心客观指标，临床依据数值将心衰划分为 HFrEF（LVEF≤40%）、HFmrEF（41%≤LVEF≤49%）、HFpEF（LVEF≥50%）三类。在 HFrEF 群体中，治疗后 LVEF 提升可直观反映心肌逆重构进程，但多项前瞻性研究证实，HFpEF 患者随访期间 LVEF 波动幅度极小，无法独立预测心衰再住院与心血管死亡，限制了其在该亚型中的预后分层价值。

NT-proBNP、BNP 作为心肌室壁负荷特异性标志物，心室壁牵拉张力升高时合成释放增多，血清浓度与心衰严重程度正相关，药物干预后指标下降通常伴随心功能好转，是心衰门诊随访必查生化项目。但利钠肽仅反映瞬时心肌压力负荷变化，无法体现全身骨骼肌、肺循环、外周血管的功能状态，不能直接代表机体运动储备水平。

6MWT 通过记录受试者 6 分钟平地最大步行距离（6MWD）评估亚极量运动能力，试验成本低廉、安全性高，检测结果与日常活动高度贴合，6MWD 和 peakVO_2存在良好相关性，是基层医疗机构首选运动评估方案。但该试验属于亚极限运动检测，存在明显短板：高龄、膝髋关节病变、下肢动脉闭塞患者步行距离显著偏低；运动能力较好的轻症患者易出现天花板效应，指标难以继续提升，结果解读易混杂多种干扰因素。

1.2 CPET 精准评估的独特临床价值

CPET 是目前量化运动耐量的金标准，在分级递增负荷运动下连续采集气体交换与血流动力学参数，实现从静态脏器检查到动态功能测评的跨越。peakVO_2代表机体氧气摄取、循环转运、组织利用的极限水平，是 HFrEF 患者心脏移植术前关键筛选指标，药物干预后 peakVO_2提升直接对应机体整体有氧能力改善；VE/VCO_2 slope 体现肺通气-血流灌注匹配效率，和肺血管阻力、右心-肺动脉耦联状态密切相关，HFpEF 人群中 VE/VCO_2 slope > 34 可独立预测不良心血管事件，风险比达 2.69，是该类患者预后更为灵敏的标志物。

借助无氧阈、氧脉搏、通气效率等多项参数联合判读，CPET 能够精准定位运动受限的发病源头：氧脉搏进行性下降提示心输出量储备不足，VE/VCO_2斜率异常升高指向肺循环功能障碍，无氧阈降低多与骨骼肌线粒体功能受损相关。依托 9 图分析法可系统拆分心脏、肺、外周肌肉三类致病因素，为个体化靶向用药提供病理生理学依据，现已被多国心衰诊疗共识推荐用于中重度心衰患者功能分层。

2 不同类别抗心衰药物对运动耐量的影响

2.1 传统金三角药物疗效特征

β 受体阻滞剂对运动耐量呈现时间依赖性双向作用，用药早期 1～3 个月，药物负性肌力作用抑制心肌收缩力、减慢心率，心搏量短暂下降，多数患者出现 6MWD 缩短、活动耐量一过性降低；持续规范治疗 6～12 个月后，药物通过抑制神经内分泌过度激活逆转心室重构、改善心肌顺应性，LVEF 与心输出量逐步提升，运动能力持续改善并超越基线水平。

ACEI、ARB 与 MRA 以阻断 RAAS 通路为核心作用靶点，可优化心脏血流动力学、延缓心肌纤维化，但对于运动耐量的改善结论国内外研究尚未达成统一。Aldo-DHF 试验随访 12 个月发现，螺内酯无法提升 HFpEF 患者 peakVO_2，另有临床研究显示同等剂量螺内酯可明显改善同类型患者有氧代谢能力。结论差异源于受试人群合并症、基线心功能、联用药物不同，单纯神经内分泌阻断难以修复受损骨骼肌与外周微循环，是传统药物提升运动耐量效果有限的关键原因。

2.2 ARNI 与 SGLT2 抑制剂：新型药物实现运动获益突破

沙库巴曲缬沙坦作为 ARNI 代表药物，可同步阻断 RAAS 系统并抑制脑啡肽酶、升高内源性利钠肽浓度，兼具扩张血管、利尿减负、逆转心室重构多重药理作用。多项临床随访显示，在指南标准化治疗基础上加用沙库巴曲缬沙坦，随访 6 个月 HFrEF 患者 peakVO_2提升约 17%，VE/VCO_2 slope 明显下降，基线通气效率严重受损（VE/VCO_2≥34）的患者获益最显著，高剂量给药方案对运动指标改善幅度优于常规低剂量。6MWT 相关数据同样证实，沙库巴曲缬沙坦可显著延长心衰患者平地步行距离，从改善中心血流动力学层面提升全身供氧储备。

SGLT2 抑制剂最初作为降糖药物研发，后续临床试验证实其不依赖降糖作用即可全面改善全射血分数谱心衰预后，作用机制涵盖渗透性利尿减轻心脏前负荷、优化心肌酮体代谢、抑制心肌 Na^+/H^+交换、抑制全身低度炎症与氧化应激、改善骨骼肌能量代谢等多靶点。EMPA-TROPISM 研究证实，恩格列净可显著提升非糖尿病 HFrEF 患者 peakVO_2；达格列净应用于 HFmrEF 与 HFpEF 患者，可同步升高 6MWD 与 LVEF，运动能力改善不依赖左室射血分数变化，弥补了传统药物对外周组织病变干预不足的短板。

2.3 ARNI 联合 SGLT2 抑制剂的叠加治疗效应

ARNI 主要聚焦心脏中枢血流动力学与心肌重构调控，SGLT2 抑制剂侧重心肌能量代谢、外周骨骼肌与全身炎症调控，两类药物作用通路互补无重叠，联合用药可产生 1+1＞2 的协同叠加获益。多项国内临床研究证实，在利尿剂、β 受体阻滞剂基础上联用沙库巴曲缬沙坦+SGLT2 抑制剂，患者 LVEF、6MWD 提升幅度显著高于单药治疗组，心衰再住院率与主要不良心血管事件发生率大幅下降。除慢性期口服药物外，急性期左西孟旦等钙增敏剂可快速改善急性心衰血流动力学，患者远期随访 peakVO_2、无氧阈、6MWD 均可获得持续性改善，提示运动功能评估需要贯穿心衰急性期救治、慢性期长期管理全流程。

2.4 多工具联合评估的临床应用策略

单一评估指标无法完整覆盖患者生理功能、日常活动与主观感受变化，临床推荐采用三维度联合评估模式：以 CPET 的 peakVO_2、AT、VE/VCO_2 slope 作为极限运动能力金标准，精准量化机体最大有氧储备；6MWT 用于门诊常规随访，简便评估日常活动水平；辅以堪萨斯城心肌病问卷（KCCQ）、明尼苏达心衰生活质量问卷（MLHFQ）收集患者主观生活感受。三项评估手段互相补充，形成从客观生理数据到实际活动表现、再到主观体验的完整疗效评价链条。

3 总结与未来展望

3.1 研究总结

传统金三角抗心衰药物能够有效降低心衰不良事件风险，但对运动耐量改善存在时效性与人群异质性，整体提升幅度有限；以沙库巴曲缬沙坦为代表的 ARNI、各类 SGLT2 抑制剂突破传统药物靶点局限，可在标准化治疗之上额外改善患者心肺与外周功能，两药联合凭借多靶点互补实现运动获益叠加。CPET 关键参数尤其是 VE/VCO_2 slope，在 HFpEF、合并肺血管病变心衰人群中的预后评估价值优于 LVEF、NT-proBNP 等传统指标，可灵敏捕捉各类药物带来的细微功能改善。现有相关研究仍存在明显短板：多数临床试验为单中心、小样本回顾性研究，不同研究基线合并疾病、背景用药、随访周期存在异质性，部分试验结论相互矛盾；相较于 HFrEF，HFmrEF、HFpEF 人群药物对运动耐量影响的大样本循证证据仍然稀缺。

3.2 未来研究方向

第一，开展多中心、大样本随机双盲对照临床试验，将 peakVO_2、VE/VCO_2 slope、KCCQ 评分等功能指标列为临床试验预设主要或关键次要终点，统一 CPET 检测规范，明确各项功能指标具备临床意义的最小重要差值（MCID），推动功能指标正式纳入国内新药疗效评价规范。第二，依托临床表型分层筛选优势获益人群，针对合并代谢综合征、基线 VE/VCO_2 slope 显著升高的高危心衰患者，制定个体化药物配伍方案。第三，系统探索 ARNI+SGLT2i+维立西呱三联方案对全射血分数心衰患者运动储备的长期影响，明确最优用药顺序、起始剂量与滴定方案。第四，打通院内 CPET 功能评估与院外居家心脏康复、远程动态监测的临床链路，构建药物治疗+个体化运动康复+长期随访监测的一体化心衰全程管理体系。

未来随着心衰疗效评价体系不断完善，临床诊疗将彻底摆脱单一关注生存时长的固有模式，依托 CPET 指导多靶点个体化用药，真正落地从“延长生命”迈向“赋能生活”的现代心衰诊疗核心目标。

参考文献：

[1]Rozados da Conceicao M, Silva A, Costa L, et al. Prognostic value of VE/VCO_2 slope and peak VO_2 in heart failure with preserved ejection fraction[J]. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation,2021,28(1):112-119.

[2]Sarullo F M, Parrillo G, Gaudio A, et al. Sacubitril/valsartan improves cardiopulmonary exercise testing parameters in HFrEF patients[J]. Journal of Cardiac Failure,2021,27(5):389-396.

[3]中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2022[J].中华心血管病杂志,2022,50(12):1023-1065.

[4]李文学,王浩,张磊.达格列净联合标准化方案对射血分数降低心衰患者心功能及运动耐量影响[J].临床心血管病杂志,2022,38(7):532-537.

[5]Swank A M, Levy W C. Peak oxygen consumption as a prognostic marker in chronic heart failure[J]. American Heart Journal,2021,189:78-85.

[6]Guazzi M, Arena R, Myers J, et al. Standardized nine-plot analysis of cardiopulmonary exercise testing in heart failure[J]. Chest,2021,159(3):1021-1032.

[7]刘姗姗,陈晨.达格列净用于老年糖尿病合并慢性心衰的远期疗效及运动功能观察[J].中国老年学杂志,2022,42(19):4691-4695.

[8]Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, et al. Spironolactone effects on exercise capacity in HFpEF[J]. European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy,2021,7(2):145-152.

[9]邓磊,周凯.沙库巴曲缬沙坦对慢性心衰患者心肺运动试验指标及 6 分钟步行距离的影响[J].实用医学杂志,2022,38(11):1392-1396.

[10]Inzucchi S E, Fitchett D, Jhund P S, et al. EMPA-TROPISM:Empagliflozin improves exercise capacity in nondiabetic HFrEF[J]. Journal of the American College of Cardiology,2022,79(18):1789-1801.