· 临床研究 ·

非小细胞肺癌合并 2 型糖尿病患者运动耐量及通气效率的临床特点

洪钱沁[1,2]　李瑾[2]　朱飞龙[1]　张明[1]　张淼[2]　高民[1,2]　陈伟[1,2]

[1]徐州医科大学附属徐州康复医院康复科,徐州　221000; [2]徐州医科大学徐州临床学院,徐州 221000

通信作者:陈伟,Email:chenwei2339@163.com

【摘要】 **目的**　探讨非小细胞肺癌(NSCLC)合并 2 型糖尿病(T2DM)患者运动耐量和通气效率的特点。**方法**　根据胸外科数据库和电子病例资料筛选出合并 T2DM 的 NSCLC 患者(48 例),使用倾向性评分法在病例中 1∶1 匹配出单纯肺癌患者(48 例),据此分为合并 T2DM 组及未合并 T2DM 组,且所有患者行肺切除术前完成心肺运动试验(CPET),另择同期行 CPET 的健康体检者作为健康对照组(24 例),对 CPET 结果进行分析,包括静态肺功能指标、CPET 核心指标、运动耐量及心率恢复指标和通气效率及气体交换指标。**结果**　与健康对照组相比,合并 T2DM 和未合并 T2DM 组的峰值摄氧量(VO_2peak)、无氧阈(AT)及峰值氧脉搏(peak O_2pulse) 均降低,二氧化碳通气当量斜率(VE/VCO_2slope)及最低值(VE/VCO_2nadir)均上升($P<0.01$);与未合并 T2DM 组相比,合并 T2DM 组 VO_2peak、峰值公斤摄氧量(peak VO_2/kg)及最大功率(WRpeak)均降低,VE/VCO_2slope、VE/VCO_2nadir 均升高($P<0.05$)。与健康对照组相比,在 AT 和峰值运动时,2 组 NSCLC 患者的 VO_2 和 VCO_2 均下降($P<0.05$),且峰值时合并 T2DM 组较未合并 T2DM 组更低($P<0.05$)。热身和 AT 时,2 组NSCLC 患者的 HR 值较健康对照组高,与健康对照组和未合并 T2DM 组相比,合并 T2DM 组在恢复期 1~3 min 内心率下降减慢($P<0.05$)。与健康对照组相比,AT 和峰值时 2 组 NSCLC 患者的二氧化碳通气当量(VE/VCO_2)上升($P<0.05$);在热身和 AT 时,2 组 NSCLC 患者的潮气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)均下降($P<0.05$),合并 T2DM 组在峰值时低于健康对照组($P<0.05$)。与健康对照组和未合并 T2DM 组相比,合并 T2DM 组的第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、每分钟最大通气量(MVV)、呼气流量峰值(PEF)及其绝对值占预计值百分比(FEV1%,MVV%,PEF%)、用力肺活量绝对值占预计值的百分比(FVC%)和第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC)均下降($P<0.05$),且未合并 T2DM 组较健康对照组均降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**　与健康人相比,NSCLC 合并 T2DM 的运动耐量及运动时通气效率均下降,未合并 T2DM 组的运动耐量下降,通气效率大致正常;CPET 可为 NSCLC 合并 T2DM 患者肺切除术围手术期的风险评估提供依据。

【关键词】 非小细胞肺癌;　2 型糖尿病;　心肺运动试验;　运动耐量;　通气效率

基金项目:徐州市国家临床重点专科培育项目(2018ZK002);徐州市引进临床医学专家团队项目(2018TD007);江苏省科教强卫工程青年医学人才项目(QNRC2016376)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.09.009

The exercise tolerance and ventilatory efficiency of lung cancer patients with type 2 diabetes

Hong Qianqin[1,2], Li Jin[2], Zhu Feilong[1], Zhang Ming[1], Zhang Miao[2], Gao Min[1,2], Chen Wei[1,2]

[1]Department of Rehabilitation, The Affiliated Rehabilitation Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; [2]Xuzhou Clinical College, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

Corresponding author: Chen Wei, Email: chenwei2339@163.com

【**Abstract**】 **Objective**　To explore the aerobic exercise tolerance and ventilatory efficiency during cardiopulmonary exercise testing (CPET) of persons with non-small cell lung cancer (NSCLC) complicated by type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods**　Forty-eight persons with NSCLC and T2DM formed an NSCLC-T2DM group while another 48 persons with NSCLC but not T2DM formed an NSCLC-non T2DM group. Another 24 healthy counterparts were enrolled into the control group. All completed CPET before pneumonectomies were performed on those with NSCLC. Indexes of static pulmonary function, exercise tolerance, heart rate recovery, ventilation efficiency and gas exchange were computed. **Results**　Compared with the control group, both NSCLC groups had, on average, lower peak oxygen uptake (VO_2peak), lower anaerobic thresholds (ATs) and lower peak O_2 pulse rates. They also had

higher average VE/VCO_2 slopes and VE/VCO_2 nadirs. Compared with the NSCLC-non T2DM group, those with T2DM had a significantly lower average VO_2peak and WRpeak, as well as significantly higher average VE/VCO_2 slope and VE/VCO_2 nadir. Compared with the control group, the average VO_2 and VCO_2 of both NSCLC groups was lower at the AT and during peak exercise, with the NSCLC-T2DM group's averages significantly lower than those of the NSCLC-non T2DM group during peak exercise. During warm-up and at the AT, the NSCLC groups had a significantly higher average heart rate than the control group. Then, compared with the control group and the NSCLC-non T2DM group, the average heart rate in the NSCLC-T2DM group decreased significantly more slowly during the first three minutes of the recovery period. Compared with the control group, the VE/VCO_2 values of the NSCLC groups were significantly higher at the AT and during peak exercise. During the warm-up and at the AT, the average partial pressures of end-tidal carbon dioxide in the NSCLC groups were significantly lower than among control group, and during peak exercise the NSCLC-T2DM group's average value was significantly lower than the control group's. Compared with the control group and the NSCLC-non T2DM group, the NSCLC-T2DM group's average forced expiratory volume in one second, forced vital capacity, peak expiratory flow rate and maximum voluntary ventilation were all significantly lower. **Conclusions** Diabetes impairs the exercise tolerance and ventilation efficiency of persons with NSCLC. Without diabetes their exercise tolerance and ventilation efficiency would be impaired only slightly. CPET can provide a basis for risk assessment before pneumonectomy.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Diabetes; Cardiopulmonary exercise testing; Exercise tolerance; Ventilatory efficiency

Funding: A Xuzhou National Clinical Key Specialty Training Project (2018ZK002); a Xuzhou Clinical Expert Team Project (2018TD007); Jiangsu's Province Medical Youth Talent Program (QNRC2016376)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.09.009

据 2018 年全球癌症数据(Global Cancer Statistics 2018)[1]统计,肺癌是中国最常见的恶性肿瘤和癌症死亡原因,占所有癌症的 21%及所有癌症相关死亡人数的 27%。随着经济高速发展、肥胖率上升等原因,我国 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)患病率亦呈快速增长趋势[2]。由于 T2DM 和肺癌有许多共同危险因素,如遗传、环境因素等,临床上肺癌合并 T2DM 的发病率明显增加[3],且糖尿病是肺癌发生的独立危险因素和肺癌患者死亡的重要预测因素[4],合并糖尿病的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者术后感染率和死亡风险均显著增加。作为一种全身代谢性疾病,糖尿病会造成肺部微血管损伤、肺微循环障碍[5]和心肌损伤[6],从而损害心肺功能。因此,对合并 T2DM 的 NSCLC 患者术前检查尤为重要,而心肺运动试验(cardiopulmonary exercise testing,CPET)是一种能同时检测心血管和呼吸系统功能的无创客观定量检查方法。本研究通过分析 NSCLC 合并 T2DM 患者的术前 CPET 检查,探讨其运动耐量及运动通气效率特点,旨在为肺切除术风险评估及优化术后患者管理提供依据。

对象与方法

一、研究对象及分组

入选标准:①符合 2014 年美国糖尿病学会糖尿病诊疗指南标准[7]的 T2DM 患者;②均经细胞学或病理学诊断为 NSCLC;③所有受试者测试前均签署知情同意书。

排除标准:①1 型糖尿病、心血管疾病;②增殖性糖尿病视网膜病变、糖尿病足等严重并发症及糖尿病酮症、酮症酸中毒等急性并发症;③合并冠心病、高血压等其它慢性疾病;④代谢综合征、甲状腺功能减退等其它内分泌疾病;⑤慢性阻塞性肺疾病、哮喘等呼吸系统疾病;⑥合并其它肿瘤且在治疗期内或有远处转移者;⑦双下肢活动受限者;⑧符合美国胸科学会癌症患者运动测试指南运动测试检查禁忌证者;⑨意识不清,无法主动参与各项检查者;⑩体育职业者。

选取 2019 年 11 月至 2020 年 10 月徐州市中心医院胸外科首次收治且符合上述标准的 NSCLC 患者 96 例,根据胸外科数据库和电子病例资料筛选出合并 T2DM 的 NSCLC 患者 48 例,使用倾向性评分法在病例中按 1∶1 匹配出单纯肺癌患者 48 例,匹配的指标有性别、年龄、体质量指数(body mass index,BMI)、吸烟史、运动习惯、肺癌的病理类型及临床分期,据此分为合并 T2DM 组(48 例)及未合并 T2DM 组(48 例);另选取同期行 CPET 检查且年龄、性别、BMI、吸烟史及运动习惯均与之相匹配的健康体检者(24 例)作为健康对照组。3 组受试的一般临床资料构成差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。本研究获徐州市康复医院生物医学研究伦理委员会审核批准(XKYL2020-008)。

表 1　3 组受试的一般临床资料

组别	例数	性别(例)		平均年龄	平均 BMI	有吸烟	有运动	病理类型(例)		临床分期(例)			
		男	女	(岁,$\bar{x}\pm s$)	(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	史(例)	习惯(例)	鳞癌	腺癌	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
合并 T2DM 组	48	20	28	61.03±9.90	23.80±3.20	14	5	9	39	32	6	8	2
未合并 T2DM 组	48	22	26	60.70±9.60	23.90±3.20	15	3	7	41	31	5	11	1
健康对照组	24	10	14	60.80±5.60	24.50±3.10	6	3	–	–	–	–	–	–

注:–表示无数据

二、CPET 及静态肺功能测试

采用 Highermed 心肺运动功能测试仪(含静态肺功能)(Smax58ce 型,南京瀚雅公司),运动设备为功率自行车(V6001-0004 型),采用连续功率递增方案完成症状限制性 CPET。测试前,对仪器进行定标,根据患者个体化情况选择 10~25 W/min 的 Ramp 方案。对受试者静息及运动全过程的呼吸气体交换、12 导联心电图、血氧饱和度(pulse oxygen saturation,SpO_2)等指标进行连续监测。受试者先静息 3 min,无负荷热身 3 min,在 8~12 min 内完成运动测试,鼓励受试者竭尽全力直至出现症状限制。静态肺功能包含慢肺活量(slow vital capacity,SVC)、用力肺活量(forced vital capacity,FVC)及最大通气量(maximum voluntary ventilation,MVV)三项检查,在医生指导下完成,连续 3 次,取平均值,其预计值参考 ERS-93 标准[8]。

判断受试者是否达到最大运动负荷的依据[9]:①受试者出现呼吸困难和(或)下肢疲劳而无法维持转速;②胸闷头晕等不适症状;③SpO_2<88%;④心电图出现 ST 段抬高>0.2 mV 或 ST-T 段水平或下斜型压低>0.2 mV;医师解除负荷。

三、CPET 及静态肺功能检查指标

1. 静态肺功能指标:包括第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second,FEV1)、FVC、呼气流量峰值(peak expiratory flow,PEF)、MVV 及其绝对值占预计值的百分数(FEV1%,FVC%,PEF%,MVV%)和第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(percentage of forced expiratory volume occupied by forced vital capacity in one second,FEV1/FVC%)。

2.CPET 核心指标:以 V-斜率法(V-slope)确定无氧阈(anaerobic threshold,AT);统计所得数据,包括峰值摄氧量(peak oxygen uptake,VO_2peak)、峰值摄氧量/预计值(VO_2peak/pred,%)、峰值公斤摄氧量(peak VO_2/kg)、AT、最大功率(peak work rate,WRpeak)、峰值氧脉搏(peak O_2pulse)、二氧化碳通气当量斜率(the minute ventilation/carbon dioxide production slope,VE/VCO_2slope)及最低值(the minute ventilation/carbon dioxide production nadir,VE/VCO_2nadir)、峰值呼吸交换率(peak respiratory exchange ratio,RERpeak)等核心指标,并记录。

3.静息、热身、AT、峰值四阶段的运动耐量及循环指标:包括摄氧量(oxygen uptake,VO_2)、心率(heart rate,HR)、氧脉搏(O_2 pulse)、二氧化碳排出量(carbon dioxide output,VCO_2)、心率恢复(heart rate recovery,HRR)。

4. 呼吸指标:包括二氧化碳通气当量(minute ventilation to carbon dioxide production,VE/VCO_2)、氧气通气当量(the minute ventilation to oxygen uptake,VE/VO_2)、潮气量(tidal volume,VT)、呼吸频率(breath frequency,BF)、分钟通气量(minute ventilation,VE)、潮气末氧分压(partial pressure of end-tidal oxygen,$PETO_2$)、潮气末二氧化碳分压(partial pressure of end-tidal carbon dioxide,$P_{ET}CO_2$),四阶段计算 30 s 数据。

四、统计学方法

使用 SPSS 25.0 版统计软件对所得数据进行统计学分析处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间均数比较,符合正态分布采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Bonferroni 法或 Dunnett 法;非正态分布的计量资料以中位数(Median)表示,采用 Kruskal-Wallis H 非参数检验。计数资料以频数或百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05 认为差异有统计学意义。

结　　果

一、3 组受试者的静态肺功能指标比较

合并 T2DM 组 NSCLC 患者的 FEV1、FEV1%、FVC%、FEV1/FVC、MVV、MVV%、PEF 及 PEF%均低于未合并 T2DM 组和健康对照组(P<0.05),而合并 T2DM 组的 FVC 仅低于健康对照组(P<0.01)。具体数据详见表 2。

二、3 组受试者 CPET 核心指标比较

与健康对照组相比,2 组 NSCLC 患者的 VO_2peak、VO_2/AT、peak O_2pulse 均下降,合并 T2DM 组的 VO_2peak/pred、peak VO_2/kg、WRpeak 均下降(P<0.05);与未合并 T2DM 组比较,合并 T2DM 组的 VO_2peak、peak VO_2/kg、WRpeak 均下降(P<0.05);VE/VCO_2slope、VE/VCO_2nadir 在合并 T2DM 组最高,合并 T2DM 组与其余两组分别比较,差异均有统计学意义(P<0.01)。具体数据详见表 3。

三、3 组受试者四阶段 CPET 运动耐量及心率恢复指标比较

与健康对照组相比,在 AT 和峰值运动时,两组 NSCLC 患者的VO_2和VCO_2均下降(P<0.05),且峰值

表 2　3 组静态肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FEV1(L)	FEV1%	FVC(L)	FVC%
合并 T2DM 组	48	1.75±0.49[ab]	74.08±20.16[ab]	2.32±0.51[a]	77.56±14.87[ac]
未合并 T2DM 组	48	2.41±0.67	100.47±20.85	2.73±0.76	90.78±16.15
健康对照组	24	2.91±0.60	114.92±11.30	3.16±0.65	100.53±10.72

组别	例数	FEV1/FVC	MVV(L)	MVV%	PEF(L/min)	PEF%
合并 T2DM 组	48	80.73±13.73[ab]	60.76±18.47[ab]	63.25±17.41[ab]	4.00±1.24[ab]	60.27±18.79[ab]
未合并 T2DM 组	48	97.65±14.23	81.07±21.59	83.90±18.06	5.94±2.28	88.94±26.75
健康对照组	24	98.66±11.76	100.94±21.38	100.24±11.78	7.14±2.35	102.39±25.83

注:与健康对照组比较,[a]$P<0.01$;与未合并 T2DM 组比较,[b]$P<0.01$,[c]$P<0.05$

表 3　3 组 CPET 核心指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	VO_2peak (ml/min)	VO_2peak/pred (%)	VO_2/AT (ml/min)	peak VO_2/kg [ml/(min·kg)]	WRpeak (W)
合并 T2DM 组	48	1007.76±211.78[ad]	70.31±12.38[b]	769.73±240.67	15.90±3.00[ac]	89.00±23.66[ac]
未合并 T2DM 组	48	1102.50±285.07[a]	74.79±15.08	863.50±277.33[a]	18.50±3.83	104.00±24.32
健康对照组	24	1510.38±408.48	80.67±13.94	1081.29±192.92	21.05±??	129.50±21.20

组别	例数	VE/VCO_2slope	VE/VCO_2nadir	peak O_2pulse (ml/beat)	RERpeak
合并 T2DM 组	48	28.00±3.44[ac]	30.33±4.20[ac]	8.09±1.55[a]	1.07±0.06
未合并 T2DM 组	48	26.29±3.62[b]	28.40±3.00[b]	8.35±2.27[a]	1.10±0.08
健康对照组	24	24.67±3.54	26.56±1.20	12.23±2.39	1.10±0.09

注:与健康对照组比较,[a]$P<0.01$,[b]$P<0.05$;与未合并 T2DM 组比较,[c]$P<0.01$,[d]$P<0.05$

时合并 T2DM 组较未合并 T2DM 组更低($P<0.05$)。热身和 AT 时,两组 NSCLC 患者的 HR 值均较健康对照组高($P<0.05$),静息时合并 T2DM 组 HR 高于健康对照组($P<0.01$)。健康对照组的 O_2pulse 在四阶段均高于其他两组,在静息、AT 和峰值时组间差异有统计学意义($P<0.01$)。详见表 4。

运动后恢复时间(T = 1、2、3、4min)心率恢复(heart rate recovery,HRR)值变化如表 5 所示,与健康对照组和未合并 T2DM 组相比,合并 T2DM 组在恢复期 1~3 min 内的心率下降减慢($P<0.05$)。

表 4　3 组不同状态时的 CPET 运动耐量及心率恢复指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	VO_2(ml/min)	VCO_2(ml/min)	HR(beat)	O_2pulse (ml/beat)
合并 T2DM 组					
静息	48	248.98±52.03	225.88±53.69	87.27±13.93[a]	2.89±0.55[a]
热身	48	558.67±267.10	488.27±121.83	101.40±13.96[a]	5.15±1.10
AT	48	769.73±240.67[a]	832.94±235.78[a]	108.52±17.07[b]	7.02±1.78[a]
峰值	48	1007.76±211.78[ac]	1105.69±248.33[ac]	136.08±19.36	8.09±1.55[a]
未合并 T2DM 组					
静息	48	242.85±49.19[b]	216.31±51.03	84.63±17.68	2.95±0.59[a]
热身	48	522.96±80.63	480.21±81.65	96.75±16.48[a]	5.53±0.9[6]
AT	48	863.5±277.33[a]	914.19±249.05[a]	108.17±15.00[b]	7.83±2.14[a]
峰值	48	1102.5±285.07[a]	1307.29±334.45[b]	137.38±13.70	8.35±2.27[a]
健康对照组					
静息	24	276.71±57.81	235.21±58.10	75.50±9.31	3.57±0.63
热身	24	571.50±114.19	499.33±109.20	85.71±7.73	6.68±1.28
AT	24	1081.29±192.92	1078.38±191.04	108.21±10.43	10.01±1.70
峰值	24	1510.38±408.48	1668.58±482.38	130.79±20.59	12.23±2.39

注:与健康对照组比较,[a]$P<0.01$,[b]$P<0.05$;与未合并 T2DM 组比较,[c]$P<0.05$

表 5　3 组心率恢复值的比较(beat,$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HRR1	HRR2	HRR3	HRR4
合并 T2DM 组	48	11.00±7.00[a]	20.00±11.00[b]	26.00±11.00[b]	34.00±13.00
未合并 T2DM 组	48	17.00±11.00[c]	26.00±12.00	32.00±12.00[c]	40.00±14.00[c]
健康对照组	24	19.00±8.00	29.00±9.00	35.00±10.00	40.00±12.00

注:与健康对照组比较,[a]$P<0.01$,[b]$P<0.05$;与合并 T2DM 组比较,[c]$P<0.01$

四、3 组受试者四阶段 CPET 通气效率及气体交换指标比较

2 组 NSCLC 患者四阶段的 VE/VCO_2 均高于健康对照组，仅在 AT 和峰值时组间差异有统计学意义（$P<0.05$）。在热身和 AT 时，2 组 NSCLC 患者的 VE/VO_2 较健康对照组高，而 $P_{ET}CO_2$ 较健康对照组低（$P<0.05$）。2 组 NSCLC 患者四阶段的 $PETO_2$ 均高于健康对照组，合并 T2DM 与健康对照组四阶段组间比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$），而未合并 T2DM 组仅在静息、热身和 AT 时差异有统计学意义（$P<0.05$）。与健康对照组相比，2 组 NSCLC 患者在 AT 和峰值时的 VT 较健康对照组明显降低（$P<0.01$），合并 T2DM 组的 VE 在 AT 和峰值时亦明显降低（$P<0.05$）。具体数据详见表 6。

讨　论

ACCP 指南[10]建议运动中 VO_2peak/pred 值 >75%或 peak VO_2/kg 值>20 ml/(kg·min)，可耐受任何类型的胸部手术且风险低；若 peak VO_2/kg 值 <15 ml/(kg·min)，手术的选择需谨慎考虑。本研究中，NSCLC 患者无论是否合并糖尿病，其运动耐量均有下降趋势，其中合并 T2DM 者下降更为显著，且 2 组 NSCLC 患者 VO_2peak/pred 值均<75%，peak VO_2/kg 值均<20 ml/(kg·min)，表明 NSCLC 患者的氧供无法满足肌肉代谢的氧需，这与 Licker 等[11-12]的研究结果一致。

一项来自波美拉尼亚健康研究数据亦证实[13]，成人糖尿病患者运动耐量降低，以 VO_2 peak 和 VO_2/AT 值在运动时降低较为显著，与本研究中 NSCLC 合并 T2DM 组患者运动耐量下降更为明显的研究结果一致。

O_2pulse 是心脏每搏量运输的氧量[14]，运动开始时 O_2pulse 即刻上升取决于每搏量的增长，随着功率的增加，其上升主要由于动脉-混合静脉血氧含量差的增加。本研究中，2 组 NSCLC 患者在四阶段 O_2pulse 均低于健康对照组，且 VO_2/HR 曲线斜率较健康对照组更缓，表明在进入功率递增运动后，NSCLC 患者每搏量和动脉-混合静脉血氧含量差不能相应升高。既往研究表明[15]，在运动试验过程中，肺癌患者的氧摄入量减低，运动耐力的下降，可能与运动过程中的心和/或肺功能减退有关。本研究亦发现，合并 T2DM 组的 O_2pulse 较未合并 T2DM 组更低，这可能与 T2DM 患者糖代谢不良相关[16]；动脉-混合静脉血氧含量差不能相应升高可能是内皮功能受损使外周摄氧能力变差所致。

本研究中，静息、热身、AT 时 NSCLC 合并 T2DM 组 HR 高于其余两组，但其上升的速率较慢，另外峰值负荷时，合并 T2DM 组患者的 HR 较未合并 T2DM 组略低，表明 T2DM 患者不能充分地增加心率来应对递增的负荷，这与 T2DM 患者存在广泛自主神经病变相关，损害了心率、心输出量的正常调节。同样，合并 T2DM 组在恢复期 1~3 min 内心率恢复较其余两组缓慢，可能与交感反射过度激活导致高血压反应和继发于肌肉血流量减少的肌肉功能受损[18]相关。而四阶段合并 T2DM 组的 VCO_2 和 VO_2 在 3 组受试者中均为最低，可能原因是，T2DM 患者的毛细血管网稀疏，O_2 从毛细血管扩散到肌细胞途径受损，糖化血红蛋白氧亲和力增加[17]，其都可能影响毛细血管到肌细胞的氧气扩散，导致运动能力的下降。

表 6　3 组不同状态时的 CPET 通气效率及气体交换指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	VE/VCO_2	VE/VO_2	$PETCO_2$ (mmHg)	$PETO_2$ (mmHg)	VT(L/呼吸)	VE(L/min)	BF(次/min)
合并 T2DM 组								
静息	48	40.25±6.81	36.60±6.85	29.30±3.55	116.86±4.44[b]	0.60±0.27	10.55±2.51	19.52±3.94
热身	48	35.00±5.01	33.10±5.65[a]	34.30±3.95[b]	113.04±5.10[a]	0.82±0.18	18.83±4.77	23.23±4.50
AT	48	31.66±4.53[a]	31.71±4.69[a]	38.06±4.39[a]	111.19±4.30[a]	1.10±0.28[a]	27.85±6.60[b]	25.50±4.77
峰值	48	31.90±4.34[a]	34.79±6.76[b]	37.84±4.48[a]	113.81±5.21[b]	1.26±0.27[a]	37.28±8.97[a]	30.13±6.12
未合并 T2DM 组								
静息	48	42.03±7.14	37.42±7.61	29.53±4.39	115.06±6.11[b]	0.65±0.43	10.52±2.70	19.31±4.71
热身	48	34.82±5.10	31.86±4.40[b]	34.89±4.10[b]	112.36±4.26[b]	0.82±0.15	18.55±3.77	23.13±4.75
AT	48	30.58±3.83[b]	30.52±3.76[b]	39.12±3.95[a]	110.55±3.89[b]	1.15±0.25[a]	29.86±7.86	26.63±5.18
峰值	48	30.16±3.75[b]	33.47±4.21	39.46±4.05	113.29±3.99	1.37±0.28[a]	41.60±10.45	31.25±6.74
健康对照组								
静息	24	37.85±6.83	33.79±4.80	31.93±3.70	113.87±4.08	0.59±0.12	10.45±2.09	18.17±2.90
热身	24	32.89±3.54	28.66±3.67	37.03±3.27	109.10±3.93	0.88±0.18	17.80±3.92	20.50±3.08
AT	24	28.23±1.99	27.94±1.79	42.18±2.90	107.78±2.30	1.37±0.29	31.64±5.97	24.17±4.18
峰值	24	28.06±2.54	30.76±3.06	42.18±3.88	111.14±4.14	1.69±0.40	49.15±16.78	29.63±4.99

注：与健康对照组比较，[a]$P<0.01$，[b]$P<0.05$

有学者指出[15],CPET 能够反映细胞的呼吸功能变化,进而预测肺癌患者术后呼吸衰竭的发生率。经典指南[19]主要通过 FEV1 绝对值作为初步筛选的指标:FEV1>2.0 L 可行全肺切除术,>1.5 L 可行肺叶切除术。本研究中,2 组 NSCLC 患者的肺功能指标均较健康对照组降低,尤以合并 T2DM 组下降更为明显,提示合并 T2DM 的肺癌患者存在不同程度的通气功能障碍,与赵莹等[20]研究结果一致,可能由于肺结缔组织增生,使肺组织弹性回缩力下降及气道弹性减退[21],从而损害肺功能[21-22]。另外,肺自主神经病变也可解释合并 T2DM 患者常见的通气效率、气体交换改变特点[17]。

本研究还发现,NSCLC 合并 T2DM 组患者的通气效率下降,未合并 T2DM 组患者的通气效率大致正常,与其余两组相比,合并 T2DM 组在 AT 和峰值时的 VE/VCO_2 升高,VT 下降;VE/VCO_2 在 AT 时的正常值约为(29.0±4.3),而 2 组 NSCLC 患者的 VE/VCO_2在 AT 时均>29,T2DM 组更高,提示存在过度通气;合并 T2DM 组 AT 和峰值时的 VT 较低,提示运动中 VT 增加受限,可能与肺泡微血管损害相关。Luis 等[23]研究证实,VE/VCO_2slope 的升高与预后不良相关,是肺切除术前强有力的死亡预测因子。本研究中,2 组 NSCLC 患者的 VE/VCO_2slope 和 VE/VCO_2nadir均高于健康对照组,表明在运动中通气效率下 VE/VCO_2slope 的增加可能源于 $PaCO_2$ 的减少或 VD/VT 的增加,NSCLC 患者在发生乳酸酸中毒时,无法增加有效通气来维持合适的 $PaCO_2$ 和 H^+。与健康对照组相比,2 组 NSCLC 患者在热身和 AT 时的 VE/VO_2、VE/VCO_2、$PETO_2$ 升高,$P_{ET}CO_2$ 降低,合并 T2DM 组的 $P_{ET}CO_2$ 在运动四阶段均最低,健康人在运动过程中 $P_{ET}CO_2$ 保持恒定,这主要由于增加的 CO_2 排出量刺激适当的通气量增加,而合并 T2DM 组峰值运动时 $P_{ET}CO_2$ 略有降低,可能是过度换气的后果,表明心血管和肺的通气和灌注下降,随着运动负荷的增加,通气效率愈差。

美国胸科医师学会循证临床实践指南[24]及肺癌根治性治疗指南[25]建议,应用 CPET 评估肺癌患者围手术期风险[10],Zhu 等[26]研究认为,肺癌患者中,糖尿病与较差的总体生存相关,CPET 也可为糖尿病患者提供全身机能状况的评估。

综上所述,鉴于运动耐量指标在慢性疾病中具有的临床价值,可以通过 CPET 评估 NSCLC 合并 T2DM 患者的心肺功能,为个体化术前预康复提供依据;而优化 NSCLC 合并 T2DM 患者的围手术期管理,严格控制血糖,减少术后并发症,提高患者生活质量,可为临床评估病情严重程度、疗效观察和治疗方案提供参考信息。本研究为单中心回顾性观察,纳入的 NSCLC 患者数量有限,合并糖尿病患者的病程也较为模糊,后续研究在扩大样本量、明确糖尿病病程的同时,可探究围手术期运动耐量及通气效率的改变与预后之间的关系。

参 考 文 献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

[2] Magliano DJ, Islam RM, Barr E, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review[J]. BMJ, 2019, 366: l5003. DOI: 10.1136/bmj.l5003.

[3] Yang JR, Chen GC, Xu JY, et al. Fasting blood glucose levels and prognosis in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective cohort study in China[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 5947-5953. DOI: 10.2147/OTT.S210103.

[4] Deng HY, Zheng X, Zha P, et al. Diabetes mellitus and survival of non-small cell lung cancer patients after surgery: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(3): 571-578. DOI: 10.1111/1759-7714.12985.

[5] 陈伟,冯天赐,王小文,等.合并 2 型糖尿病的非小细胞肺癌患者肺切除术后近期预后的临床分析[J].中国胸心血管外科临床杂志,2020,27(8):912-917. DOI:10.7507/1007-4848.202001045.

[6] Gusso S, Hofman P, Lalande S, et al. Impaired stroke volume and aerobic capacity in female adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2008, 51(7): 1317-1320. DOI: 10.1007/s00125-008-1012-1.

[7] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014[J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1): S14-S80. DOI: 10.2337/dc14-S014.

[8] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests[J]. Eur Respir J, 2005, 26(5): 948-968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.

[9] Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(8): e13-e64. DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST.

[10] Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2013, 143(5 Suppl): e166S-e190S. DOI: 10.1378/chest.12-2395.

[11] Licker M, Karenovics W, Diaper J, et al. Short-term preoperative high-intensity interval training in patients awaiting lung cancer surgery: a randomized controlled trial[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(2): 323-333. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.09.125.

[12] Bjornstad P, Truong U, Dorosz JL, et al. Cardiopulmonary dysfunction and adiponectin in adolescents with type 2 diabetes[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(3): e002804. DOI: 10.1161/JAHA.115.002804.

[13] Turinese I, Marinelli P, Bonini M, et al. Metabolic and cardiovascular response to exercise in patients with type 1 diabetes[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(9): 999-1005. DOI: 10.1007/s40618-017-0670-6.

[14] Inbar O, Katz U, Dubnov-Raz G, et al. Principles for the interpretation of cardiopulmonary exercise tests (CPET)[J]. Harefuah, 2018, 157(9): 604-609.

[15] 杨德松,李旭,唐金明,等.心肺运动试验对预测肺癌患者术后呼吸衰竭的价值分析[J]. 临床医学工程, 2015, 22(6): 731-732. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2015.06.0731.

[16] Harrison BC, Bell ML, Allen DL, et al. Skeletal muscle adaptations in response to voluntary wheel running in myosin heavy chain null mice [J]. J Appl Physiol, 2002, 92(1): 313-322. DOI: 10.1152/japplphysiol.00832.2001.

[17] Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, et al. Type 2 diabetes and reduced exercise tolerance: a review of the literature through an integrated physiology approach[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 134. DOI: 10.1186/s12933-020-01109-1.

[18] Holwerda SW, Restaino RM, Manrique C, et al. Augmented pressor and sympathetic responses to skeletal muscle metaboreflex activation in type 2 diabetes patients[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310(2): H300-H309. DOI: 10.1152/ajpheart.00636.2015.

[19] Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)[J]. Chest, 2007, 132(3 Suppl): 161S-177S. DOI: 10.1378/chest.07-1359.

[20] 赵莹,李英姿,丁惠卿,等.糖尿病前期及糖尿病与特发性肺纤维化患者肺功能的关系研究[J].实用心脑肺血管病杂志, 2018, 26(11): 54-57. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.11.013.

[21] 敖冬梅,孙程程,赖倩,等.慢性阻塞性肺疾病合并糖尿病患者临床特点及相关因素分析[J].中国慢性病预防与控, 2017, 25(2): 85-87. DOI: 10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2017.02.002.

[22] 于露,梁良.高血糖对肺癌患者肺功能的影响[J].现代医药卫生, 2018, 34(11): 1699-1700. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.11.030.

[23] Puente-Maestu L, Palange P, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement[J]. Eur Respir J, 2016, 47(2): 429-460. DOI: 10.1183/13993003.00745-2015.

[24] Brunelli A, Refai M, Xiumé F, et al. Oxygen desaturation during maximal stair-climbing test and postoperative complications after major lung resections[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 33(1): 77-82. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.09.028.

[25] Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer[J]. Thorax, 2010, 65(Suppl 3): iii1-iii27. DOI: 10.1136/thx.2010.145938.

[26] Zhu L, Cao H, Zhang T, et al. The effect of diabetes mellitus on lung cancer prognosis: a PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies [J]. Medicine, 2016, 95(17): e3528. DOI: 10.1097/MD.0000000000003528.

(修回日期:2022-06-13)
(本文编辑:汪　玲)

·读者·作者·编者·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1. 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2. 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3. 请作者所在单位在来稿介绍信中注明文稿有无一稿两投问题。

4. 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5. 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6. 一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社