

心肺运动试验在心血管疾病中的诊疗和预后价值探讨

桓娜, 王承龙, 王培利

(中国中医科学院西苑医院心血管科 国家中医心血管病临床医学研究中心, 北京市 100091)

[专家简介] 王承龙, 博士, 教授, 博士研究生导师。主要从事中西医结合防治心血管疾病的基础与临床研究。主持并参与完成 20 余项国家及省部级科研项目研究工作, 先后荣获国家科学技术进步二等奖、中国中西医结合学会科学技术一等奖、北京市科学技术二等奖、中国中医科学院科技二等奖、中华中医药学会科学技术三等奖。发表论文 100 余篇, 出版医学书籍 9 部。中国中医科学院中西医结合心血管临床学科带头人, 中国中医科学院西苑医院心血管三科主任, 全国卫生产业企业管理协会健康医学分会副会长, 中华中医药学会介入专业委员会常委, 中西医结合学会活血化瘀专业委员会心血管专家委员会主任委员, 中国医师学会中西医结合分会心脏康复专业委员会常委。



[关键词] 心肺运动试验; 心肺耐力; 心血管疾病

[摘要] 心血管疾病发病率和病死率持续增高, 心肌缺血和心肌梗死是主要病因。心肺耐力反应了个体的心肺功能契合度以及对最大运动强度的耐受程度。心肺耐力为人体五大生命体征之一, 可用于评价心血管疾病患病风险。心肺运动试验 (CPET) 作为新兴的心肺一体化客观无创检测技术, 可以较早的推测出患者潜在的病理生理改变。CPET 的数据解读相对复杂及未得到广泛普及, 其在临床的应用潜力巨大。目前 CPET 应用领域包括疾病的诊断、病情及预后风险评估、运动处方制定等。用 CPET 对心血管疾病的早期风险予以评估和诊断, 实现早干预、早治疗, 符合心脏康复的主流。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Value of cardiopulmonary exercise test in diagnosis, treatment and prognosis of cardiovascular diseases

HUAN Na, WANG Chenglong, WANG Peili

(Department of Cardiology, Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine & National Cardiovascular Clinical Research Center of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China)

[KEY WORDS] cardiopulmonary exercise test; cardiopulmonary endurance; cardiovascular disease

[ABSTRACT] The incidence rate and mortality of cardiovascular disease are increasing. Myocardial ischemia and myocardial infarction are the main causes. Cardiopulmonary endurance reflects the fitness of cardiopulmonary function and the tolerance to maximum exercise intensity. Cardiopulmonary endurance is one of the five vital signs of human body, which can be used to evaluate the risk of cardiovascular disease. Cardiopulmonary exercise test (CPET), as a new objective noninvasive detection technology of cardiopulmonary integration, can predict the potential pathophysiological changes of patients earlier. The data interpretation of CPET is relatively complex and not widely used, so it has great potential in clinical application. At present, CPET application fields include disease diagnosis, condition and prognosis risk assessment, exercise prescription formulation and so on. It is in line with the mainstream of cardiac rehabilitation to evaluate and diagnose the early risk of cardiovascular disease with CPET.

心肺运动试验 (cardiopulmonary exercise test, CPET) 实现了运动负荷下经由血液向肌肉供氧和经

肺部进行气体交换的心肺系统统一协作, 弥补了静息状态对运动耐力评估不够精准的缺点。随着肌

[收稿日期] 2021-03-13

[修回日期] 2021-05-31

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81874410)

[作者简介] 桓娜, 博士研究生, 医师, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病, E-mail 为 7615429132@qq.com。通信作者王承龙, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事中西医结合防治心血管疾病的基础与临床研究, E-mail 为 wcl796@163.com。

肉做功增加,通气量的变化趋势应与心输出量保持同步,方可维持一个健康有序的气体内外交换过程。因此,根据内外代谢指标差异水平可以反映疾病的严重程度,例如通过心肌灌注和气体的同步差异来评估心力衰竭的病情危险分层^[1]。CPET 技术首次实现了对呼吸、代谢和循环的无创式客观精准测量评估。临床常用指标有峰值摄氧量(VO_2 peak)、氧脉搏(O_2/HR)、通气效率(VE/VCO_2)等,根据 VO_2 peak 所占比值和无氧阈值(anaerobic threshold, AT)下的摄氧量 VO_2 AT 进行心肺耐力的等级评估。

根据 2010 年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)临床医师指南,CPET 目前应用领域集中在心肺疾病的诊断和预后评估方面。在报告解读时,结合血流动力学改变、心电图特征、胸闷、乏力等临床症状或者超声心动图,有助于更好的评价心肺耐力水平,提高临床诊断和危险预后分层评价的精确性^[2-3]。随后美国 *Circulation* 和欧洲 *European Heart Journal* 杂志对 CPET 数据分析报告进行简易更新解读,临床推荐适用范围由心肺疾病扩展到未经临床诊断的表面健康者(有症状但未诊断冠心病者)。2012 年 AHA 指南明确提出,基于 CPET 的心肺功能在诊断(寻找运动受限的潜在病因)、风险分层(对疾病严重程度进行分层)、客观评估预后情况和指导运动方面具有重大临床价值。国内外大量研究表明,坚持基于 CPET 的心脏康复疗法可以提高心肺耐力、降低心血管疾病的复发率和病死率。鉴于心电图、冠状动脉造影术的熟练广泛应用,以及 CPET 的临床数据解读及相关培训尚未得到有效普及,CPET 作为一项无创检测心肺代谢的新技术,其应用范围在国内处于起步发展阶段。如何有序推广和促进 CPET 在临床病情危险评估、预后价值,尤其心肌缺血方面的诊断作用是目前的研究热点^[4-5]。

1 心肺耐力的定义及临床价值

心肺耐力反应了个体的心肺功能契合度以及对最大运动强度的耐受程度。在关于 CPET 数据评估的临床报告 2016 年更新版重点提到了心肺耐力是个体未来不良事件的最强预测因子, *Circulation* 杂志指出心肺耐力是人体五大生命体征之一^[6-7]。鉴于峰值摄氧量代表运动过程中到达平台期或者最高点的耗氧数值,此时支持细胞内外呼吸的血流量、氧供等代谢指标达到机体最高点。如果此时测

试指标达不到 AT,或者提前出现测试停止指征(呼吸困难、胸痛、血压异常升高等),提示机体存在潜在病理变化。为了排除误差、提高精确度,部分研究建议使用 VO_2 peak 所占百分比表达心肺耐力水平。

2013 年 AHA 声明提倡建立针对表面健康人群的有氧能力数据登记库^[8]。欧洲和美国已经着手开展大规模心肺耐力调查统计项目,旨在根据心肺功能不同等级提前干预心血管疾病的防控管理,降低不良事件发生率,目前已经公布了标准化有氧能力值^[9-10]。2016 年美国 AHA 的 CPET 临床医师指南详细列出了根据 VO_2 peak、AT 等指标诊断心肺功能、心肌缺血程度的评价等级标准,尤其是面对潜在的表面健康人群,因此对冠状动脉疾病的早期风险筛查及干预治疗等 CPET 具备广泛的应用前景。2012 年 CPET 数据评估的临床报告提出 AT 下的摄氧量(VO_2)评估有氧运动耐受水平和评估运动训练强度,包括制定目标心率和相应的运动负荷水平^[11-12]。有研究证实,较低的心肺功能与心血管疾病病死率增加 2~5 倍相关,心肺功能改善(即代谢当量升高 1 个单位),病死率降低 10%~25%^[13-14]。另有研究对 51 例阵发性心房颤动患者进行 12 周有氧间歇训练,发现运动后 VO_2 peak 显著改善,心房颤动症状减轻,生活质量提高。

2 CPET 在诊断心血管疾病中的应用

2.1 心肌缺血

2010 年成人 CPET 应用指南明确指出,CPET 提供了辅助成像检查和普通负荷心电图测试之外的数据解读。将个体在测试中的 VO_2 peak 等指标、胸闷胸痛不适和心电图 ST 改变情况综合起来,进行缺血性心脏病的诊断和预测^[15]。Kavanagh 等^[16]、Chaundhry 等^[17]研究已经证实了 CPET 对运动性心肌缺血的诊断价值。临床中存在部分冠状动脉造影阴性但有临床症状患者,女性多见,考虑为弥漫性微血管缺血改变^[18]。由于机械功能障碍表现要先于电学和症状改变,通过 VO_2 、 O_2/HR 指标的改变可以早于其他成像检查方法发现缺血改变,因此 CPET 对诊断缺血性心脏病具有重要价值^[19]。一项研究表明,在无梗阻证据的胸痛患者群体中,心肺功能越低,心血管疾病风险率越高。这是因为随着心肌缺血出现,为了保持心肺代谢平衡,心率会代偿性增加,由此表现出非梗阻性患者

潜在的病理改变^[20]。另外,美国部分诊所已经开始采用 CPET 和心肌灌注成像结合的方式诊疗缺血患者,根据统计发现,在经心肌灌注成像检查正常的群体中,有 75% 检测到 CPET 的异常指标^[21]。

摄氧量反映了左心室每搏输出量的变化,CPET 可以同步检测到 VO_2 和心电图缺血改变。当心肌缺血发生时,随着心率增快 VO_2 不能同步增加, O_2/HR 曲线逐渐走向平坦,即射血量不能有效及时供应以满足代谢需求。既往研究证明 O_2/HR 轨迹是运动性心肌缺血的独立诊断预测因子。根据 2012 年指南, VO_2 peak 百分比指标逐渐降低, O_2/HR 轨迹呈现平缓或者下降走势,提示存在心肌缺血,代表心肺功能下降和较高的冠心病风险。Belardinelli 等^[22]对 202 例确诊冠心病的患者分别进行了 CPET 检测和心电图缺血改变统计,结果表明 CPET 测试组对运动性心肌缺血诊断的灵敏度和特异度(87% 和 74%)均显著高于对照组(46% 和 66%)。

2.2 心肌病

研究证实,通过 VO_2 peak 可以鉴别诊断左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)的病因是肥厚性心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)还是生理性改变,并指导制定治疗方案。尤其有助于年轻群体中患有 LVH 但无临床症状者的 HCM 诊断。这是因为 LVH 会导致舒张功能受阻,最终引起 CO_2 增多。根据 2012 年 AHA 指南, VO_2 peak 百分比越低,二氧化碳排出通气斜率值(slope of ventilatory equivalent for carbon dioxide, VE/VCO_2 slope)越高,潮气末 CO_2 分压(end tidal carbon dioxide partial pressure, PET CO_2)越高,表示 HCM 疾病严重程度更高,如果伴有心电图异常和收缩压下降,提示发生心脏猝死风险较高。

3 CPET 在运动处方中的应用

根据 2013 年 AHA 指南, VO_2 peak 和 AT 是制定有氧运动处方的金标准^[6]。 VO_2 max 数值取于患者达到最大运动量后维持一段平台期,而患有心肺疾病者受病理限制难以达到生理极限的停止试验指征,因此大多采用 VO_2 peak 代表心肺耐力。 VO_2 max 更加适合表面健康个体的心肺功能测定。AT 表示在这一刻提供给肌肉的氧气不能满足机体代谢的氧供需求,是机体开始进行无氧糖酵解的转折点^[23]。现在 VT 值常用 VE/VCO_2 slope 斜率法,即 VO_2 与 VCO_2 图中的走向变化偏离点,或者氧气通

气当量 VE/VO_2 增加而 VE/VCO_2 开始下降的点^[24]。根据 2010 年美国运动医学会(American College of Sports Medicine, ACSM)的标准,以 VT、 VO_2 peak、心率储备(峰值心率-静息心率)为不同等级制定了轻、中、高 3 个强度的精准运动方案。2010 年 AHA 指南推荐 AT 下的 VO_2 值用于制定持续有氧运动训练强度和结构,即确立目标心率和工作量。例如心力衰竭患者的有氧训练强度应按照无氧阈值相对应的心率等作为目标心率并制定训练负荷强度^[12]。Haykowsky 等^[25]对充血性心力衰竭患者分别进行高强度间歇训练(high-intensity interval training, HIIT)和有氧训练,结果 HIIT 组充血性心力衰竭患者 VO_2 peak 改善更加明显。

4 CPET 在疾病严重程度及风险评估中的应用

有研究表明, VO_2 peak 有助于早期识别低风险心力衰竭患者。根据 VO_2 peak 和 VO_2 VT,心肺耐力分为 4 个等级,用于对心力衰竭患者的风险进行分级,以及确定心脏移植的适应证。纽约心功能按照病人的运动量进行分级,容易受主观因素影响,而基于 CPET 的 VO_2 peak 是评估慢性心力衰竭患者运动耐量的最客观测试手段,用于评价心力衰竭患者运动功能。

美国 ACC 和 AHA 推荐 CPET 进行心力衰竭患者病情严重程度评估、寻找运动受限原因,从而帮助判断预后情况以及是否需要采取心脏移植治疗^[26]。例如心力衰竭病人,心肌灌注不足时, VO_2 peak 下降,为了维持代谢平衡统一,后续通气效率增加的水平反映了心力衰竭病情的严重程度。另外,个人峰值心率未达到年龄预测峰值 85% 者,被认为与冠心病病死率风险增加相关。有研究证实,若恢复阶段心率恢复值低,提示心力衰竭患者的未来病死率风险较高^[27]。CPET 的心电图 ST 段水平型或下斜型压低大于 0.1 mV,持续超过 80 s,被认为是运动试验阳性,ST 段压低的导联数量及压低程度,与冠心病的发病率和心肌缺血程度紧密相关。

运动过程中血流动力学变化和心输出量及外周血管阻力相关,若出现运动后的低血压反应,排除药物等的干扰因素,常常提示冠状动脉疾病的风险增加。Popovic 等^[28]对 40 名冠心病患者进行冠心病心肌缺血程度评估,证实 CPET 组的 VE/VCO_2 slope 和氧脉搏对冠心病严重程度和预后风险评估更加准确。

瓣膜性心脏病 (valvular heart disease, VHD) 引起的肺动脉高压和输出量减少, 分别用通气效率和有氧能力进行评估。大量研究已经证实, VHD 患者中 VE/VCO_2 slop 值越高, VO_2 peak 值越低, 代表有氧功能的下降, 病情严重程度加重, 术后预后情况不良。有研究发现, 主动脉瓣置换术后患者的 VE/VCO_2 slop 值较高, VO_2 peak 值偏低, 也有研究认为 VE/VCO_2 slop 值是主动脉患者预后不良事件的重要预测因子^[29-30]。根据 2012 年指南, 根据两项指标的变化情况判断预后情况, 并对病情严重者积极进行干预治疗和考虑手术。

5 CPET 在评估预后和疗效中的应用

既往研究已经证实 CPET 提供了精准评估疾病预后状态的方法, 例如 VO_2 peak 可以预测心力衰竭患者的预后状态^[31-32]。Aaronson 等^[31] 对 114 名考虑行心脏移植的心力衰竭患者进行研究, VT 大于 $14 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 且未行移植术患者 1 年生存率为 90%, VT 小于 $14 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 移植术组为 70%, 根据生存率比较结果确定患者移植手术时机, 保证延后手术的安全性; 随后分别针对男性、女性、老年人群体进行研究验证, VO_2 peak 和生存评分可以有效预测心力衰竭预后。但是考虑到 β 受体阻滞药物的应用, 结合体质量、年龄等变量, 近年的研究支持用 VO_2 peak 百分比进行预测, 以提高准确度。Arena 等^[33] 认为 VO_2 peak 占预测百分比小于 50%, 提示收缩性心力衰竭病人预后差; 随着研究深入, Arena 等^[33] 证实 VT 小于 $10 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 和 VE/VCO_2 slop 大于 40 预测率更加精准, 其中 VE/VCO_2 slop 被认为是独立预后预测指标。

VO_2 peak 可以用于运动训练后的心肺耐力改善情况评价, O'Connor 等^[34] 研究认为运动后 VO_2 peak 值的提高和未来心血管不良事件的减少显著相关。既往研究表明有先天性心脏病的成年人 (adults with congenital heart disease, ACHD) 的心肺耐力显著低于健康者, Dimopoulos 等^[35] 研究证实 ACHD 组 VE/VCO_2 大于 38 的病死率风险增加 10 倍。2012 年 AHA 指南制定了收缩性心力衰竭者的预后评估, VE/VCO_2 slop 小于 30、 VO_2 peak 大于 $20 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 表明未来 4 年内无不良事件发生的概率大于 90%。随着 VE/VCO_2 slop 由 30 逐渐增加到 45, VO_2 peak 由 $20 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 递减至 $10 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 疾病严重程度越重, 未来事件风险

极高 (大于 50%); 当然也要结合是否存在因血流动力学异常、心电图异常、恢复阶段 1 min 心率恢复低、呼吸困难等导致检测终止、提示存在风险的因素。Older 等^[36] 研究证实 CPET 具有外科手术前危险分层评估功能, 且有氧能力的下降和术后发病率、病死率增加显著相关。

6 CPET 在表面健康者中的临床应用潜力

2013 年 AHA 声明反映了有氧能力评估对表面健康患者病情评估和未来不良事件风险预测的重要价值。检测到有氧运动的病理异常, 有利于在疾病发病前进行干预, 预防恶性心血管事件。有研究对心血管疾病风险患者进行评估, 发现通气效率的改变和有氧能力水平低相关, 因此通气效率可以弥补心肺耐力评估范围, 共同反应心肺耦合程度^[37-38]。根据 2012 年指南, VE/VCO_2 slop 和 VO_2 peak 百分比分别呈现 30 ~ 45、75% ~ 50% 的趋势变化提示存在心肌缺血的病理改变。尤其在 VE/VCO_2 slop 大于 45 和 VO_2 peak 百分比小于 50%, 或者出现 1 min 心率恢复小于 12 次、心电图异常改变、因血压异常升高或下降提前停止运动, 此时应引起高度重视。

7 CPET 应用的现在与未来

CPET 的测试结果具有假阴性^[39]。Santoro 等^[40] 研究证实了 CPET 联合心脏超声检查在诊断心力衰竭、VHD、HCM 及冠心病中的价值。Bandera 等^[41] 研究认为 VO_2 peak 下降轨迹变化平缓提示心肌缺血和左心室收缩功能障碍。另有研究将 CPET 的 VO_2 peak、通气效率和超声心动图结合, 反映心脏血流动力学和瓣膜功能变化情况, 有助于早期识别高血压合并劳力性呼吸困难的心力衰竭。

张剑等^[42] 对老年冠心病女性患者的 CPET 指标进行回顾性分析发现, 相比同龄男性, 女性组的心肺耐力和心肺储备能力明显较差, 且容易伴随焦虑、失眠等不良情绪。Vaccarino 等^[43] 研究纳入 306 名心肌梗死患者, 发现年轻女性更容易发生应激性的心肌缺血, 主要发病机制考虑为心肌微血管功能障碍。根据 2019 年 AHA 报告, 55 岁以下女性心血管疾病病死率高于男性, 且年轻女性患冠心病风险更高^[44-45]。传统的心血管疾病评估方法无法在病情进展可控前, 准确有效检测到心肌缺血的危险信

号,尤其对于非阻塞性冠状动脉缺血患者,例如由精神因素引发的心肌缺血。另外一项关于心脏猝死和种族差异的研究发现,无论是黑人女性还是白人女性,心脏猝死风险显著高于男性^[46]。综上,寻求一种建立在客观数据支持上的检测技术,以帮助尽可能早的筛查出女性的心血管疾病风险因素,对于女性冠心病的早期预防和干预具有重大临床意义。与 CPET 相关的心肺耐力指标是否可以发挥针对性的筛查风险作用值得深入探讨。

目前 CPET 在心血管领域的风险评估和诊断应用是研究热点。一方面,尽管最新的指南对心肌缺血、心力衰竭等疾病的风险分层诊断提供了具体的指标和范围标准,但目前未得到广泛推广,CPET 对于心血管疾病的诊断标准是否可以更加精准化?另一方面,考虑到 CPET 检测存在的假阴性以及越来越多的表面健康患者,与超声心动图、冠状动脉造影等常用检测手段联合是否可以作为未来的研究方向?目前,CPET 在临床各学科中的应用方面,仍然缺少大量随机对照研究进行验证。

[参考文献]

- [1] FOX J. Essentials of cardiopulmonary exercise testing[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1997, 29(4): 568.
- [2] BALADY G J, ARENA R, SIETSEMA K, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2010, 122(2): 191-225.
- [3] FLETCHER G F, BALADY G J, AMSTERDAM E A, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2001, 104(14): 1694-1740.
- [4] GUAZZI M, ARENA R, HALLE M, et al. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(14): 1144-1161.
- [5] TAYLOR C, NICHOLS S, INGLE L. A clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing 1: an introduction[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2015, 76(4): 192-195.
- [6] FLETCHER G F, ADES P A, KLIGFIELD P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013, 128(8): 873-934.
- [7] ARTERO E G, ESPAÑA-ROMERO V, LEE D C, et al. Ideal cardiovascular health and mortality: aerobics center longitudinal study [J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(10): 944-952.
- [8] KAMINSKY L A, ARENA R, BECKIE T M, et al. The importance of cardiorespiratory fitness in the United States: the need for a national registry: a policy statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013, 127(5): 652-662.
- [9] LOE H, STEINSHAMN S, WISLØFF U. Cardio-respiratory reference data in 4631 healthy men and women 20-90 years: the HUNT 3 fitness study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113884.
- [10] KAMINSKY L A, ARENA R, MYERS J. Reference standards for cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing: data from the fitness registry and the importance of exercise national database[J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(11): 1515-1523.
- [11] GUAZZI M, ADAMS V, CONRAADS V, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations [J]. *Circulation*, 2012, 126(18): 2261-2274.
- [12] ARENA R, SIETSEMA K E. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease[J]. *Circulation*, 2011, 123(6): 668-680.
- [13] MYERS J, MCAULEY P, LAVIE C J, et al. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 57(4): 306-314.
- [14] SWIFT D L, LAVIE C J, JOHANNSEN N M, et al. Physical activity, cardio-respiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention[J]. *Circ J*, 2013, 77(2): 281-292.
- [15] MARK D B, SHAW L, HARRELL JR F E, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(12): 849-853.
- [16] KAVANAGH T, MERTENS D J, HAMM L F, et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(12): 2139-2143.
- [17] CHAUNDHRY S, ARENA R, WASSERMAN K, et al. Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing[J]. *Am Heart J*, 2009, 103(5): 615-619.
- [18] MYGIND N D, MICHELSEN M M, PENA A, et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3): e003064.
- [19] UPTON M T, RERYCH S K, NEWMAN G E, et al. Detecting abnormalities in left ventricular function during exercise before angina and ST-segment depression[J]. *Circulation*, 1980, 62(2): 341-349.
- [20] TAQUETI V R, SHAW L J, COOK N R, et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease[J]. *Circulation*, 2017, 135(6): 566-577.
- [21] CHRISTOPOULOS G, BOIS J, ALLISON T G, et al. The impact of combined cardiopulmonary exercise testing and SPECT myocardial perfusion imaging on downstream evaluation and management[J]. *J Nucl Cardiol*, 2019, 26(1): 92-106.
- [22] BELARDINELLI R, LACALAPRICE F, CARLE F, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(14): 1304-1313.
- [23] WASSERMAN K, BEAVER W L, WHIPP B J. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold[J]. *Circulation*, 1990, 81(1 Suppl): II14-II30.
- [24] CORRA Û, GIORDANO A, BOSIMINI E, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical

- correlates and prognostic implications[J]. *Chest*, 2002, 121(5): 1572-1580.
- [25] HAYKOWSKY M J, TIMMONS M P, KRUGER C, et al. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(10): 1466-1469.
- [26] HUNT S A, ABRAHAM W T, CHIN M H, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure); developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2005, 112(12): e154-e235.
- [27] KUBRYCHTOVA V, OLSON T P, BAILEY K R, et al. Heart rate recovery and prognosis in heart failure patients[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2009, 105(1): 37-45.
- [28] POPOVIC D, GUAZZI M, JAKOVLJEVIC D G, et al. Quantification of coronary artery disease using different modalities of cardiopulmonary exercise testing[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 285: 11-13.
- [29] LEVY F, FAYAD N, JEU A, et al. The value of cardiopulmonary exercise testing in individuals with apparently asymptomatic severe aortic stenosis: a pilot study[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014, 107(10): 519-528.
- [30] DOMINGUEZ-RODRIGUEZ A, ABREU-GONZALEZ P, MENDEZ-VARGAS C, et al. Ventilatory efficiency predicts adverse cardiovascular events in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and preserved ejection fraction [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(3): 1116-1118.
- [31] AARONSON K D, MANCINI D M. Is percentage of predicted maximal exercise oxygen consumption a better predictor of survival than peak exercise oxygen consumption for patients with severe heart failure? [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1995, 14(5): 981-989.
- [32] PARIKH M N, LUND L H, GODA A, et al. Usefulness of peak exercise oxygen consumption and the heart failure survival score to predict survival in patients >65 years of age with heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(7): 998-1002.
- [33] ARENA R, MYERS J, ABELLA J, et al. Determining the preferred percent-predicted equation for peak oxygen consumption in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(2): 113-120.
- [34] O'CONNOR C M, WHELLAN D J, LEE K L, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure; HF-ACTION randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2009, 301(14): 1439-1450.
- [35] DIMOPOULOS K, OKONKO D O, DILLER G P, et al. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival [J]. *Circulation*, 2006, 113(24): 2796-2802.
- [36] OLDER P O, LEVETT D Z H. Cardiopulmonary exercise testing and surgery[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(Supplement 1): S74-S83.
- [37] ASPENES S T, NILSEN T I, SKAUG E A, et al. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43(8): 1465-1473.
- [38] GUAZZI M, ARENA R, PELLEGRINO M, et al. Prevalence and characterization of exercise oscillatory ventilation in apparently healthy individuals at variable risk for cardiovascular disease: a subanalysis of the EURO-EX trial[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(3): 328-334.
- [39] NUSAIR S. Interpreting the incremental cardiopulmonary exercise test[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(3): 497-500.
- [40] SANTORO C, SORRENTINO R, ESPOSITO R, et al. Cardiopulmonary exercise testing and echocardiographic exam: an useful interaction[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2019, 17(1): 29.
- [41] BANDERA F, GENERATI G, PELLEGRINO M, et al. Role of right ventricle and dynamic pulmonary hypertension on determining $\Delta V_{O_2}/\Delta \text{Work Rate}$ flattening: insights from cardiopulmonary exercise test combined with exercise echocardiography[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(5): 782-790.
- [42] 张剑, 孙毅, 贺靖斐, 等. 老年女性冠心病患者心肺运动试验特点[J]. *临床军医杂志*, 2018, 46(10): 1139-1142.
- [43] VACCARINO V, SULLIVAN S, HAMMADAH M, et al. Mental stress-induced-myocardial ischemia in young patients with recent myocardial infarction: sex differences and mechanisms[J]. *Circulation*, 2018, 137(8): 794-805.
- [44] LIU M Y, YANG Y, ZHANG L J, et al. Potential predictors for mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(12): 1390-1399.
- [45] BENJAMIN E J, MUNTNER P, ALONSO A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56-e528.
- [46] ZHAO D, POST W S, BLASCO-COLMENARES E, et al. Racial differences in sudden cardiac death[J]. *Circulation*, 2019, 139(14): 1688-1697.

(此文编辑 曾学清)