

心肺运动试验在右心疾病中的应用

谢佳 唐红 徐婷 边叶婷

(四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041)

【摘要】心肺运动试验可量化评估心肺功能,是一种可同时反映心肺代谢及整体功能的无创检查方法,已广泛用于心血管疾病的诊断、危险分层、疗效评价、预后评估和康复指导等。右心疾病在心肺疾病的发病率和死亡率中占重要地位,现就心肺运动试验在右心疾病中的应用做一综述。

【关键词】心肺运动试验;右心疾病;肺动脉高压;法洛四联症;致心律失常性右室心肌病;三尖瓣下移畸形

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.003

Application of Cardiopulmonary Exercise Test in Right Heart Disease

XIE Jia, TANG Hong, XU Ting, BIAN Yeting

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】Cardiopulmonary exercise testing quantified the assessment of cardiopulmonary function. It is a non-invasive test that can simultaneously reflect the cardiopulmonary function and overall function. It has been widely used in diagnosis, risk stratification, prognosis evaluation and cardiopulmonary rehabilitation guidance of cardiovascular disease. Right heart disease plays an important role in the morbidity and mortality of cardiopulmonary disease. This paper reviews the application of cardiopulmonary exercise testing in right heart disease.

【Key words】Cardiopulmonary exercise testing; Right heart disease; Pulmonary hypertension; Tetralogy of fallot; Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; Ebstein's anomaly

心肺运动试验(cardiopulmonary exercise test, CPET)是一种无创的多功能检测方法,可全面综合评价心肺、神经和骨骼肌肉在运动负荷下的功能情况,反映机体潜在的病理状态^[1],目前被认为是评估心肺功能的“金标准”及量化评估心肺功能的最佳手段^[2]。

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)作为右心系统疾病中最常见的一种,CPET的应用可为临床医生提供较为客观的诊疗及预后评估参考;法洛四联症矫治术后患者随访中,最早以右心功能受损最为常见,CPET在这类患者随访中具有重要的价值;其他,如致心律失常性右室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)、三尖瓣下移畸形(Ebstein's anomaly, EA)等,CPET也同样起着极为重要的作用。现就CPET在上述一系列以累及右心系统为主的疾病中的应用做一综述。

1 CPET在PH患者中的应用

PH是各种原因导致的以肺血管阻力进行性增加和右心衰竭进行性加重为主要特征的病理生理综合征,其定义为海平面静息状态下右心导管平均肺动脉压力(mean pulmonary arterial pressure, mPAP) ≥ 25 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa),或肺小动脉楔压 ≤ 15 mm Hg同时合并肺血管阻力 >3 Wood U^[3]。随着CPET的广泛应用,越来越多的研究证实,CPET对PH患者的识别、诊断、危险分层以及预后评估等方面的临床价值与日俱增。PH患者的CPET通常表现为峰值摄氧量(peak oxygen uptake, Peak VO₂)、峰值氧脉搏显著下降,二氧化碳通气当量斜率(slope of ventilation to carbon dioxide, VE/VCO₂ slope)、生理死腔通气与潮气量比值明显上升^[4],但CPET指数的变化与不同类型PH患者的运动病理生理改变相关,故对其诊断价值参考意义不同。在运动递增过程中,VE/VCO₂剧增、

呼气末二氧化碳分压 (partial pressure of endtidal carbon dioxide, $P_{et}CO_2$) 下降是慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary artery hypertension, CTEPH) 和特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary artery hypertension, IPAH) 的标志^[5]。Ramos 等^[6]对 CTEPH 和 IPAH 患者进行 CPET 检测, 对比结果发现 CTEPH 患者在运动过程中存在更多的气体交换受损, $P_{et}CO_2$ 异常可用于识别更多的临床和血液动力学严重病例。Shi 等^[7]对 CTEPH 和 IPAH 患者进行右心导管检测、CPET 检测以及 6 分钟步行试验, 对比后发现 IPAH 患者摄氧效率更高, 摄氧效率平台与运动能力和疾病严重程度有关, 而 CTEPH 患者 mPAP、肺血管阻力和跨肺梯度压更低。对于合并心力衰竭 PH 的患者, 最低 VE/VCO_2 较 VE/VCO_2 slope 更具有参考意义。慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 相关的 PH 患者, CPET 指标常与疾病状态相关, 有研究^[8]将合并 PH 的 COPD 患者与无 PH 的 COPD 患者对比研究发现, 合并 PH 的 COPD 患者肺换气功能明显受损, 运动耐力明显下降, 其降低程度与肺动脉收缩压存在相关性。

1.1 单纯 PH

1.1.1 早期识别、诊断 PH

PH 患者早期无特征性的症状和体征, 静息状态下诊断 PH 时, 患者通常已处于疾病较晚期阶段, 生存率较低, 故早期识别 PH 极为重要。超声心动图是筛查 PH 的常用无创手段, 但静息状态下对于临床表现不明显的 PH 患者诊断灵敏度和特异度均较低。CPET 可早期发现静息状态下不能发现的运动诱发肺动脉高压。Raeside 等^[9]对可疑 PH 患者进行 CPET 检查, 通过尖端微压计肺动脉导管对患者的血流动力学进行同步测量, 发现运动过程中, 患者的肺动脉压力明显升高, 氧气通气当量/分钟摄氧量 (minute ventilation/minute oxygen uptake, VE/VO_2) 和 VE/VCO_2 与运动时测量的肺动脉收缩压呈正相关, 相关系数分别为 0.78 和 0.80。Schwaiblmair 等^[10]纳入 53 例静息状态肺动脉平均压为 21~24 mm Hg 的临界 PH 患者, 分别在休息和手柄测试期间进行 CPET 和右心导管检查, 检出运动诱导的肺动脉平均压 ≥ 35 mm Hg 的患者 24 例, 肺动脉平均压 < 35 mm Hg 的患者 29 例。但由于负荷条件不同, 在评价时需综合考虑年龄、性别、体质量指数、运动类型及疾病类型等因素, 故目前指南暂无相关诊断标准及界值推荐。

1.1.2 危险分层和预后评估

通过 6 分钟步行试验、N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 评价 PH 患者的心肺功能有一定局限性, 而 CPET 能更客观评价 PH 患者的心肺功能。有研究^[11]发现 PH 患者 Peak VO_2 占预计值百分比与 mPAP 呈显著正相关。一项研究^[12]对 103 例 PH 患者进行了 4.7 年的 CPET 随访, 发现基线 Peak VO_2 和通气效率能反映 PH 的严重程度, 且与心功能分级相关。这表明 CPET 可反映 PH 的严重程度。2015 年欧洲心脏病协会发布的《肺动脉高压诊治指南》给出了 CPET 对 PH 患者的危险分层界值^[3]: Peak $VO_2 > 15$ mL/(min · kg)、Peak VO_2 与其预计值百分比 (VO_2 peak%) $> 65\%$ 、 VE/VCO_2 slope $< 36\%$ 为低危组; Peak VO_2 : 11~15 mL/(min · kg)、 VO_2 peak%: 35%~65%、 VE/VCO_2 slope: 36.0%~44.9% 为中危组; Peak $VO_2 < 11$ mL/(min · kg)、 VO_2 peak% $< 35\%$ 、 VE/VCO_2 slope $\geq 45\%$ 为高危组。

目前已有众多研究证实 CPET 可预测 PH 患者的预后, 其主要的预测指标包括了 Peak VO_2 、 VE/VCO_2 slope、 $P_{et}CO_2$ 、峰值运动时的收缩压 (peak systolic blood pressure, peak SBP) 等。Wensel 等^[13]通过多变量因素分析发现 Peak VO_2 和 peak SBP 是评估 IPAH 患者预后的独立预测因素, Peak $VO_2 \leq 10.4$ mL/(min · kg)、peak SBP ≤ 120 mm Hg 高度提示预后不良, 1 年生存率为 23%; 若有 1 种或不存在上述危险因素者 1 年生存率分别为 79% 和 97%。Deboeck 等^[14]对 136 例 PH 患者进行 6 分钟步行试验测试和 CPET 检测, 发现 VE/VCO_2 是 IPAH 患者的独立生存预测因子, 同时也发现 Peak VO_2 与其生存率相关。唐毅等^[15]对 140 例 IPAH 患者进行了 66 个月的 CPET 随访, 单因素分析发现 Peak VO_2 、无氧阈、 VE/VCO_2 、 $P_{et}CO_2$ 、峰值收缩压、收缩压变化值、峰值循环泵功能、心指数和 WHO 心功能分级都可预测 IPAH 患者的预后, 而进行多因素 Cox 分析结果表明, 峰值循环泵功能是唯一独立预测 IPAH 患者预后的指标。在王作刚等^[16]的研究中发现, VE/VCO_2 最低点和峰值呼气末氧气分压作为 CPET 中代表通气和换气有效性的指标, 可独立预测 CTEPH 患者的心输出量的改变。在 Xi 等^[17]的研究比较了 CTEPH 患者与慢性肺血栓栓塞症患者 CPET 各指标的差异, VE/VCO_2 最低值是预测急性肺血栓栓塞症后发生 CTEPH 的敏感指标。

1.1.3 疗效评价和康复指导

多项研究结果表明,肺血管扩张剂对 PH 患者血流动力学异常和运动耐量的改善情况可通过 CPET 参数得到反映。Russell 等^[18]利用 CPET 观察了 106 例 PH 患者经西地拉非治疗 16 周后,最大摄氧量和 CO_2 同期当量较服药前明显改善。一项研究^[19]表明波生坦可显著提高 PH 患者的 Peak VO_2 ,但对 CPET 患者仅能显著升高 PetCO_2 ,不能改善 Peak VO_2 。

有研究^[20]表明,心肺运动训练不仅能增强 PH 患者肌肉功能,改善其运动耐量,提高其生存率,还可降低其肺移植率。心肺运动训练后,CPET 主要表现为运动负荷增加、 Peak VO_2 及峰值氧脉搏升高。Fox 等^[21]对 22 例 IPAH 或 CTEPH 患者进行 12 周以上的运动训练,结果发现运动组的 Peak VO_2 增加了 $1.1 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$,对照组的 Peak VO_2 减少了 $0.5 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$ 。赵十妹等^[22]对 22 例 IPAH 或 CTEPH 患者进行了以快走或慢走为主要运动方式的综合康复治疗研究,经过 12 周的观察,发现 IPAH 患者 CPET 的最大功率和到达无氧阈时间均有明显增加。

1.2 PH 合并心力衰竭

目前 CPET 已广泛应用于心力衰竭的患者中,早在 2006 年欧洲心脏病学会发布的《心肺运动试验在慢性心力衰竭患者中的应用》^[23]中明确指出,最大摄氧量($\text{VO}_{2\text{max}}$) $<10 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$ 的患者预后差,是心脏移植的适应证, $\text{VO}_{2\text{max}} >18 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$ 的患者预后较好。有少数针对合并心力衰竭 PH 患者的研究,将 CPET 用于该类患者的心功能分级和运动疗效评价。罗勤等^[24]纳入了 101 例第一、四、五类的 PH 患者,其中包括纽约心功能分级 II~III 级患者 844 例,所有患者进行了 CPET、右心导管、6 分钟步行试验和 NT-proBNP 检测,将所测得的、心指数、肺血管阻力、纽约心功能分级进行相关性、多因素回归和 ROC 曲线分析,结果认为 CPET 所测的 $\text{VO}_{2\text{max}}$ 与心指数相关性好,在评价 PH 患者右心功能时较纽约心功能分级、6 分钟步行试验和 NT-proBNP 有优势, $\text{VO}_{2\text{max}} <15.2 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$ 提示患者心功能不好,该阈值敏感性为 92.6%,特异性为 57.5%。在 Brown 等^[25]的研究中,12 例纽约心功能分级为 II~III 级的女性 PH 患者,接受了为期 12 周,每周 6 次,每次 45 min 的步行训练后,发现其 $\text{VO}_{2\text{max}}$ 增加了 $(2.0 \pm 0.7) \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$,无氧阈时的 VO_2 增加了 $(1.3 \pm 0.5) \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$ 。

2 其他右心系统疾病

2.1 法洛四联症术后

法洛四联症矫治术 (repaired tetralogy of fallot, rTOF) 后患者,最早以右心功能受损最为常见,随着外科手术的不断进步,rTOF 患者术后 30 年生存率达到了 90%^[26]。然而,术后大量肺动脉瓣反流 (pulmonary regurgitation, PR),导致心肌逆重构和心功能进行性受损。虽然目前已有对 rTOF 患者多模态成像评估的指南,但成像方法通常在静息状态下进行,难以检出 rTOF 患者隐匿的病理状态。通过 CPET 可检测出不同负荷条件下 rTOF 患者的心肺功能状态,不仅可评估 rTOF 患者的运动耐量,还可协助选择再手术时机,评价手术疗效以及指导术后康复治疗。

2.1.1 识别早期心功能障碍,评估运动耐量

CPET 通过最大摄氧量和无氧阈预测运动状态下的最大心排出量,早期检测出 rTOF 患者心脏储备功能受损程度。有研究^[27]将 CPET 与超声心动图结合测量心肌的应变值,发现部分左室射血分数正常的 rTOF 患者在早期无症状阶段就已经存在整体或局部的潜在心肌损伤,且伴有不同程度的心室舒张、收缩功能障碍。

近年来有研究发现,运动耐量减低是 rTOF 患者心律失常、猝死等不良临床终点事件的预测因子^[28],评估 rTOF 患者的运动耐量、寻找影响运动耐量的相关因素有重要的临床意义。Dłużniewska 等^[29]将 CPET 与心脏磁共振结合,对 52 例 rTOF 患者进行了研究,发现 rTOF 患者与正常人对运动耐量显著下降,同时还发现 rTOF 患者运动耐量与双心室功能受损相关。Lumens 等^[30]对 81 例 rTOF 患者进行了研究,发现 rTOF 患者运动耐量较正常人明显减低,且与右室非同步收缩显著相关。

2.1.2 预测肺动脉瓣置换疗效,协助选择肺动脉瓣置换手术时机

PR 和右室扩张是 rTOF 患者恶性心律失常的重要预测因素,长期大量的 PR 导致 rTOF 患者右室功能不全、运动不耐受以及快速室性心律失常甚至猝死风险增加,肺动脉瓣置换 (pulmonary valve replacement, PVR) 是 rTOF 患者最常见再干预方式。目前对于无症状 rTOF 患者,各大心脏中心多以右室舒张末期容积指数 $\geq 150 \sim 170 \text{ mL}/\text{m}^2$ 作为 rTOF 患者的 PVR 指征^[31],但越来越多的学者认识到,仅以右室容积作为 PVR 的唯一手术指征存在较大的争议。Babu-Narayan 等^[32]对 220 例成人 rTOF 患者在 PVR 术前及术后进

行了 CPET 检测,并进行随访追踪,发现 PVR 术前 Peak $\text{VO}_2 < 20 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$ 的患者将承担更高的手术风险,且无症状患者 PVR 术前 Peak VO_2 每减少 $2 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$,术后早期死亡率约增加 30%。虽然目前暂无研究给出确切的 CPET 客观截断值来明确手术时机,但在许多研究中心,CPET 越来越多地被用于协助选择手术或经导管干预的时机。

2.1.3 危险分层和预测预后

多项研究表明 CPET 有助于 rTOF 患者危险分层,并推荐将其作为 rTOF 患者的常规随访工具。Giardini 等^[33]通过 CPET 对 118 例成人 rTOF 患者进行了平均 (5.8 ± 2.3) 年的随访,发现 $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope} > 39$ 、 $\text{VO}_2 \text{ peak\%} \leq 36\%$ 的 rTOF 患者发生心脏相关死亡及住院的风险明显增高。Müller 等^[34]对 875 例 rTOF 患者进行为期 10 年的 CPET 随访,发现 Peak $\text{VO}_2 \leq 65\%$ 、静息状态下 QRS 间期 $\geq 170 \text{ ms}$ 的 rTOF 患者,死亡和发生持续性室性心动过速的风险增加 11.4 倍。此外,还发现 $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope} \geq 31.0\%$ 、Peak $\text{VO}_2 \leq 65\%$ 以及 QRS 间期 $\geq 170 \text{ ms}$ 可独立预测 rTOF 患者的不良事件发生率,并且有较高的特异性和敏感性。近期 Shafer 等^[35]的研究也证实了 $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$ 与 rTOF 患者的死亡率相关。

2.1.4 开具运动处方,指导康复

CPET 可协助 rTOF 患者选择合适的运动方式以及合理的运动量,既能提高运动耐受能力,改善生活质量,又能避免过度运动加重心脏负荷。有研究通过 CPET 检测发现体育运动可提高 rTOF 患者的 Peak VO_2 、调节心脏自主神经功能,并对室性心律失常有益。Yang 等^[36]根据 ESC 关于先天性心脏病患者的运动建议,对 112 例 rTOF 青少年和成人患者进行了高、中、低强度的运动,结果显示青少年和成人 rTOF 患者 Peak VO_2 预计值百分比的最佳临界值分别为 67% 和 77%, $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$ 的最佳临界值分别为 86% 和 100%, VE/VCO_2 的最佳临界值分别为 22 L 和 28 L。

2.2 ARVC

ARVC 是一种病理表现为右室心肌被纤维脂肪替换的常染色体显性遗传性心肌病,临床表现为不明原因的充血性心力衰竭、反复室性心律失常和猝死。CPET 可用于 ARVC 患者的危险分层,也可作为心脏移植的参考指征。近期,在 Scheel 等^[37]的研究中,38 例 ARVC 患者接受了 50 次 CPET,其中 29 例患者完成了最大测试,研究发现 $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope} > 34\%$ 与 $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope} \leq 34\%$ 的患者比较,多数存在中-重度的右室扩张

和心力衰竭,在不接受心脏移植的情况下生存率更差。

2.3 EA

EA 是指三尖瓣移位或发育不全,导致原右心室部分心房化以及右心房扩大,是一种相对罕见的心脏畸形。有多项研究^[38-39]将 CPET 与超声心动图、心脏磁共振结合,寻找影响 EA 患者的运动耐量因素,其中有研究通过 CPET 对比 EA 术后 Peak VO_2 较术前增加,由此来评价手术疗效。有研究发现术前静息状态下的氧饱和度是影响 EA 患者运动耐量、运动峰值氧饱和度和峰值心率的重要预测因子,年龄、性别以及心脏大小影响 EA 术后患者的 Peak VO_2 。在 Radojevic 等^[40]的研究中,51 例 EA 患者接受了 CPET 检测,发现 $\text{VO}_2 \text{ peak\%} < 60\%$ 的 EA 患者死亡、住院以及手术风险明显增加,认为运动耐量下降与 EA 患者疾病本身的严重程度有关,Peak VO_2 是 EA 患者临床预后强有力的独立预测因子。

3 小结

CPET 可量化评估心肺功能,是一种可同时反映心肺代谢及整体功能的无创检查方法,可有效应用于右心疾病的诊断、危险分层、疗效评价、预后评估和康复指导等方面。

参 考 文 献

- [1] Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, et al. Cardiopulmonary exercise testing[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(13):1618-1636.
- [2] Tran D. Cardiopulmonary exercise testing[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1735:285-295.
- [3] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2015, 37(1):67-119.
- [4] Paolillo S, Farina S, Bussotti M, et al. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19(5):960-971.
- [5] Pinkstaff SO, Burger CD, Daugherty J, et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension: clinical recommendations based on a review of the evidence[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 10(3):279-295.
- [6] Ramos RP, Ferreira EVM, Valois FM, et al. Clinical usefulness of end-tidal CO_2 profiles during incremental exercise in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Respir Med*, 2016, 111(120):70-77.
- [7] Shi X, Guo J, Gong S, et al. Oxygen uptake is more efficient in idiopathic pulmonary arterial hypertension than in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Respirology*, 2016, 21(1):149-156.
- [8] 姚芳, 刘锦名, 许齐, 等. 慢性阻塞性肺疾病伴肺动脉高压对运动中气体交换的影响[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 5(35):348-351.

- [9] Raeside DA, Smith A, Brown A, et al. Pulmonary artery pressure measurement during exercise testing in patients with suspected pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2000, 16(2):282-287.
- [10] Schwaiblmair M, Faul C, von Scheidt W, et al. Detection of exercise-induced pulmonary arterial hypertension by cardiopulmonary exercise testing[J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(9):543-558.
- [11] Yasunobu Y, Oudiz R, Sun X, et al. End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2005, 127(5):1637-1646.
- [12] Oudiz R, Midde R, Hovenesyan A, et al. Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(8):1186-1191.
- [13] Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2002, 106(3):319-324.
- [14] Deboeck G, Scoditti C, Huez S, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(6):1410-1419.
- [15] 唐毅, 柳志红, 方丕华, 等. 峰值循环泵功能预测特发性肺动脉高压预后[J]. *中国循环杂志*, 2017, 5(32):367-371.
- [16] 王作刚, 赵子梁, 黄洋, 等. 心肺运动试验参数预测慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者心输出量的性别差异性[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 6(40):411-416.
- [17] Xi Q, Zhao Z, Liu Z, et al. The lowest VE/VCO₂ Ratio best identifies chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(6):1208-1213.
- [18] Russell S, Beghetti M, Oudiz R, et al. Effects of oral sildenafil on exercise capacity in children with pulmonary arterial hypertension: a randomised trial[J]. *Open Heart*, 2019, 6(2):e1149.
- [19] Hirashiki A, Adachi S, Nakano Y, et al. Cardiopulmonary exercise testing to evaluate the exercise capacity of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an endothelin receptor antagonist improves the peak PETCO₂[J]. *Life Sci*, 2014, 118(2):379-403.
- [20] Marra AM, Arcopinto M, Bossone E, et al. Pulmonary arterial hypertension-related myopathy: an overview of current data and future perspectives[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(2):131-139.
- [21] Fox B, Kassirer M, Weiss I, et al. Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(3):196-200.
- [22] 赵十妹, 杨媛华, 邝土光, 等. 肺动脉高压患者运动训练方法的研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(16):1250-1255.
- [23] Task Force Italian Working Group on Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricle dysfunction recommendation for performance and interpretation Part III: interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future application[J]. *Eur J Cardiovasc Pre Rehabil*, 2006, 13(4):485-494.
- [24] 罗勤, 柳志红, 马秀平, 等. 心肺运动试验在评价肺动脉高压患者心功能的应用[J]. *中华心血管杂志*, 2013, 41(6):497-500.
- [25] Brown MB, Kempf A, Collins CM, et al. A prescribed walking regimen plus arginine supplementation improves function and quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: a pilot study[J]. *Pulm Circ*, 2018, 8(1):2045893217743966.
- [26] Hickey EJ, Veldman G, Bradley TJ, et al. Late risk of outcomes for adults with repaired tetralogy of Fallot from an inception cohort spanning four decades[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(1):156-164.
- [27] Rashid I, Mahmood A, Ismail TF, et al. Right ventricular systolic dysfunction but not dilatation correlates with prognostically significant reductions in exercise capacity in repaired Tetralogy of Fallot[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21(8):906-913.
- [28] Bhatt SM, Elci OU, Wang Y, et al. Determinants of exercise performance in children and adolescents with repaired tetralogy of fallot using stress echocardiography[J]. *Pediatr Cardiol*, 2019, 40(1):71-78.
- [29] Dłużniewska N, Podolec P, Misalski-Jamka T, et al. Effect of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired Tetralogy of Fallot[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(1):87-92.
- [30] Lumens J, Fan CS, Walmsley J, et al. Relative impact of right ventricular electromechanical dyssynchrony versus pulmonary regurgitation on right ventricular dysfunction and exercise intolerance in patients after repair of Tetralogy of Fallot[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(2):e10903.
- [31] Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2011, 13(1):9.
- [32] Babu-Narayan SV, Diller G, Gheta RR, et al. Clinical outcomes of surgical pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot and potential prognostic value of preoperative cardiopulmonary exercise testing[J]. *Circulation*, 2014, 129(1):18-27.
- [33] Giardini A, Specchia S, Tacy TA, et al. Usefulness of cardiopulmonary exercise to predict long-term prognosis in adults with repaired tetralogy of Fallot[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 99(10):1462-1467.
- [34] Müller J, Hager A, Diller GP, et al. Peak oxygen uptake, ventilatory efficiency and QRS-duration predict event free survival in patients late after surgical repair of tetralogy of Fallot[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 196:158-164.
- [35] Shafer KM, Opatowsky AR, Rhodes J. Exercise testing and spirometry as predictors of mortality in congenital heart disease: Contrasting Fontan physiology with repaired tetralogy of Fallot[J]. *Congenit Heart Dis*, 2018, 13(6):903-910.
- [36] Yang M, Chen C, Chiu H, et al. Assessing utility of exercise test in determining exercise prescription in adolescent and adult patients with repaired tetralogy of fallot[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(2):201-207.
- [37] Scheel PJ 3rd, Florido R, Hsu S, et al. Safety and utility of cardiopulmonary exercise testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 24(8):1-12.
- [38] Kühn A, de Pasquale Meyer G, Müller J, et al. Tricuspid valve surgery improves cardiac output and exercise performance in patients with Ebstein's anomaly[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(2):494-498.
- [39] Meierhofer C, Kühn A, Müller J, et al. Non-invasive hemodynamic CMR parameters predicting maximal exercise capacity in 54 patients with Ebstein's anomaly[J]. *Pediatr Cardiol*, 2019, 40(4):792-798.
- [40] Radojevic J, Inuzuka R, Alonso-Gonzalez R, et al. Peak oxygen uptake correlates with disease severity and predicts outcome in adult patients with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 163(3):305-308.