

心肺运动试验在微血管性心绞痛中的诊断及预测价值

曾子怡¹, 赵秋燕², 董 榆^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院心血管内科, 云南 大理

收稿日期: 2026年8月9日; 录用日期: 2026年9月3日; 发布日期: 2026年9月11日

摘 要

微血管性心绞痛(MVA)是临床上常见的非阻塞性冠状动脉缺血性心脏病, 其诊断困难, 往往为经验性诊治。传统的检查手段如冠脉造影或冠状动脉内注射腺苷和乙酰胆碱(Ach)有创诊断手段相比, 可能面临着部分患者人群中存在局限性(如肾功能不全、甲状腺功能相关疾病、造影剂过敏等)而无法准确判断患者是否存在冠状动脉微血管功能障碍(CMD)引起的心肌缺血。而心肺运动试验(CPET)作为无创检查, 可反映CMD中可能被改变的病理生理过程。然而, 专门针对MVA患者队列的直接证据非常有限, 现有数据大多来自阻塞性冠状动脉疾病、心力衰竭或混合胸痛人群的研究。CPET在MVA中“独立的预后价值”目前尚未在经混杂因素校正的多变量模型中得到验证。CPET在MVA的评估中具有理论前景, 但现有证据不支持其具有明确诊断或独立预后价值的结论。迫切需要开展针对明确诊断的MVA患者的大规模前瞻性研究。

关键词

胸痛, 微血管性心绞痛, 心肺运动试验, 冠状动脉微血管功能障碍, 无创评估

The Diagnostic and Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Microvascular Angina

Ziyi Zeng¹, Qiuyan Zhao², Yu Dong^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: August 9, 2026; accepted: September 3, 2026; published: September 11, 2026

*通讯作者。

文章引用: 曾子怡, 赵秋燕, 董榆. 心肺运动试验在微血管性心绞痛中的诊断及预测价值[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1277-1285. DOI: 10.12677/acm.2026.1693163

Abstract

Microvascular angina (MVA) is a clinically common form of non-obstructive coronary ischemic heart disease that is difficult to diagnose and is often managed empirically. Compared to traditional invasive diagnostic methods such as coronary angiography or intracoronary injection of adenosine and acetylcholine (Ach), these approaches may face limitations in certain patient populations (e.g., those with renal insufficiency, thyroid-related disorders, or contrast agent allergies), making it difficult to accurately determine whether myocardial ischemia is caused by coronary microvascular dysfunction (CMD). In contrast, cardiopulmonary exercise testing (CPET), as a noninvasive test, can reflect the pathophysiological processes that may be altered in CMD. However, direct evidence specifically targeting the MVA patient cohort is very limited; most existing data come from studies of patients with obstructive coronary artery disease, heart failure, or mixed chest pain. The “independent prognostic value” of CPET in MVA has not yet been validated in multivariate models adjusted for confounding factors. While CPET holds theoretical promise for the evaluation of MVA, current evidence does not support the conclusion that it has definitive diagnostic or independent prognostic value. There is an urgent need for large-scale prospective studies involving patients with a confirmed diagnosis of MVA.

Keywords

Chest Pain, Microvascular Angina, Cardiopulmonary Exercise Testing, Coronary Microvascular Dysfunction, Non-Invasive Assessment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

1.1. 微血管性心绞痛

微血管性心绞痛(microvascular angina, MVA)亦称为冠状动脉微血管功能障碍(Coronary microvascular dysfunction, CMD) [1]引起的心肌缺血[2], 主要为直径小于 500 微米[3]下心肌冠状动脉发生病理改变。在过去几十年里, 胸痛[4]患者症状为典型的劳力后出现心绞痛, 并存在心肌缺血的客观证据, 但冠脉造影显示心外膜血管无显著狭窄的一类临床综合征, 且目前尚无明确的治疗手段。1973 年, Kemp 首次将这种病症命名为 X 综合征[5]。患者心绞痛症状为真实存在, 且影响正常生活, 不应简单归咎于“神经官能症”。近些年来, 对无阻塞性冠状动脉疾病的缺血(Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries, INOCA) [6]的识别率有所增加, 其中微血管性心绞痛是主要原因。微血管性心绞痛患者死亡风险虽低于阻塞性冠状动脉疾病, 但长期患者心绞痛反复出现, 生活质量显著下降[7]、再住院、且发生心力衰竭和主要不良心血管事件[8]的风险仍高于健康人群。MVA 的诊断, 冠状动脉血管运动障碍国际研究小组(COVADIS) [9]提出了最新的诊断标准。简而言之, MVA 的诊断基于在无阻塞性冠状动脉疾病(Coronary Artery Disease, CAD) (<50%直径缩小和/或血流储备 > 0.80)与心肌缺血客观证据及冠状动脉微血管功能受损相关的心肌缺血症状, 且冠状动脉血流储备减少、微血管痉挛、微血管阻力增加和/或冠状动脉“缓慢血流现象”。2020 年, 欧洲心脏病学会(ESC)和欧洲经皮心血管介入学会(EAPCI)联合发布了《2020 年欧洲非阻塞性冠状动脉缺血性疾病专家共识》, 将 CMD 引起的心肌缺血称为微血管心绞痛[10]。

1.2. 心肺运动试验

心肺运动试验(cardiopulmonary exercise testing, CPET)是一种无创的, 集心脏、肺、代谢为一体综合性的功能评估手段[11], 它通过逐级递增的运动负荷下(我院采用脚踏车方式)同步监测受试者的几类指标: 一类是心电图、血压、心率变化; 另一类是峰值摄氧量(Peak VO_2); 二氧化碳排出量(VCO_2); 通气量(VE)等气体交换参数, 基于这些数据, 从而对运动过程中人体通气(肺部)、循环功能(全身和肺部)以及代谢功能(骨骼和呼吸肌)多个系统做出整体性、动态性的评估[12]。微血管性心绞痛患者处于静息状态时, 其检查结果往往显示正常, 例如冠脉造影及冠脉 CTA, 结果常为未见异常或轻度狭窄, 心电图也仅提示 ST 段压低。正因如此, 运动诱发缺血的检测便成为 CPET 一项相对较新的适应症[13], 能为 MVA 患者提供到有价值信息。CPET 通过逐渐递增运动负荷的方式, 能捕捉患者运动至最大用力状态及再恢复到静息状态全过程, 并且把患者主观症状与客观的缺血性生理参数变化在时间上直接关联到一起。

1.3. 研究目标

从 PubMed 成立至目前, 针对相关关键词做出检索, 结果未能检索到有关于 CPET 评估 MVA 患者早期诊断方面的数据。这篇综述旨在批判性地评价 CPET 应用于微血管性心绞痛患者的理论基础和现有证据, 总结 MVA 中 CPET 参数变化的病理生理基础, 明确当前在诊断和预后主张方面的证据空白, 并提出未来研究的方向。

2. CPET 关键参数在心血管疾病中的变化

2.1. 峰值摄氧量(Peak VO_2)

Peak VO_2 是 CPET 的核心参数, Peak VO_2 定义为心血管系统向运动骨骼肌输送氧气的最大能力, 以及骨骼肌从血液中最大提取氧气的的能力[14], 是评估功能容量最客观的方法, 因此, 运动耐受度取决于心血管表现、肺气体交换和骨骼肌代谢。其构成要素为: $\text{Peak VO}_2 = \text{HR}_{\text{MAX}} \times \text{SV}_{\text{MAX}} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)_{\text{MAX}}$, SV 为每搏输出量, $(\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$ 为外周组织净氧摄取量[15]。Peak VO_2 是心输出量和外周组织氧气消耗的产物, 影响 Peak VO_2 的因素有很多, 包括年龄[16]、性别、体质指数、活动水平、运动类型等。如果 Peak VO_2 影响血液系统中的氧气携带能力(血红蛋白、氧分压等) [17]、心脏功能和循环状态(心率、中流量等)以及肺功能状态, 则 Peak VO_2 可能会降低。Ruozhu Dai [18]等人分析了 275 名急性期接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)患者, 把运动能力下降定义为 $\text{Peak VO}_2 < 16 \text{ mL/kg/min}$ 。Zhengyan Li [19]等人研究 375 名患者急性心肌梗死接受 PCI 并在术后 1~2 周内完成 CPET 出院的患者作为研究对象, Peak VO_2 是 AMI PCI 术后再急性心肌梗死(Acute myocardial reinfarction, re-AMI)甚至死亡的独立危险因素, 当 $\text{Peak VO}_2 \geq 20 \text{ mL/kg/min}$ 且每分钟通气量/二氧化碳排出量斜率($\text{VE}/\text{VO}_2 \text{ slop}$) < 33 时, 不良事件风险显著降低。因此, CPET 参数可以预测 AMI 患者 PCI 术后 5 年内不良事件的预后, 为心脏康复训练提供理论依据。在这些心肌梗死血运重建患者中, 均明确表示 Peak VO_2 独立危险因素。而在冠状动脉微血管功能障碍中, 冠状动脉微血管功能障碍与 Peak VO_2 之间存在相关性, Bechsgaard [20]等人研究显示 CMD 患者的 Peak VO_2 显著降低(17.3 mL/kg/min), 无论其他心血管风险因素如何。

2.2. 氧脉冲(O_2 -Pulse)

是心肺运动试验中一个重要衍生参数, 该参数能够间接反映每一次心脏搏动的供氧能力, 其计算方法为氧脉冲(mL/beat) = 摄氧量/心率(VO_2/HR), 依据菲克原理[21]推算出: 每搏输出量 $\times$ 动静脉血氧含量差, 即 $\text{SV} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$ 。是指在某一时刻, 心脏每一次搏动对身体外周组织(主要是骨骼肌)所摄取和利用

的氧气量。正常健康人群随着运动强度的增加有两个方面改变,一方面心脏通过增加每搏输出量(Frank-Starling 机制和收缩力增强)提高泵血功能[22],另一方面肌肉通过增加氧提取率(动静脉氧差增大)来满足代谢需求。两者共同作用使得每次心脏搏动的供氧量成比例增加。在递增负荷运动中,氧脉冲曲线应呈一条持续上升的曲线,并逐渐到最大运动时达到顶峰的趋势。而对于有心血管疾病的患者,在达到一定运动量后,氧脉冲出现早期平台或过早下降:最具病理意义的一种模式[23]。其发生原因是心脏不能随负荷增加而相应提升每搏输出量或者是动静脉氧差扩展受限等。MVA 的核心病理生理机制是冠状动脉微血管功能障碍,包括功能性及结构性[24],从而引起冠状动脉血流储备明显减少[25],因此,在负荷运动过程中心肌血流供需失衡。尽管心外膜血管通畅,但微血管灌注不足会导致心肌收缩力下降(区域性甚至整体性),由此限制每搏输出量的增加。所以在进行 CPET 时,如果氧脉冲出现早期平台或下降,则说明这一病理生理过程在无创条件下的一种体现。它能够为心肌缺血提供一种基于血流动力学机制的客观证据,而不仅仅是在心电图或影像学上的静态模式。Munhoz [26]等人最早探讨过氧脉冲反应与诱发性缺血之间的关系,在此缺血是利用核应激显像,该研究发现,只有在 SPECT 核试验中出现广泛缺血的患者,峰值 O_2 脉搏和峰值 VO_2 才明显降低。Ganesanathan [27]等人也发现,在 CPET 过程中出现氧脉冲平台的患者,其缺血性多巴酚丁胺负荷超声心动图(DSE)评分更高,且分数流量储备(FFR)也低于无氧脉冲平台的患者,只有氧脉冲平台才能检测心肌缺血的严重程度并预测单支 CAD 患者 PCI 的安慰剂对照疗效。

2.3. 每分钟通气量/二氧化碳排出量斜率(VE/VCO_2 Slope)

是用于判断呼吸功能状况的重要且有利的预测因子[14],在心肺运动试验中用于反映通气功能的一个重要参数。指运动过程中通气量与每分钟二氧化碳排出量之间的比例关系。亚极量运动期间(一般从运动开始到无氧阈之前),每分钟通气量与每分钟二氧化碳排出量之间线性关系的斜率[28]。计算方法[29]:以线性回归拟合 VE (Y 轴)对 VCO_2 (X 轴)的上升段曲线,所得直线的斜率即为 VE/VCO_2 斜率。随着年龄增大而略微升高,在正常情况下, VE/VCO_2 比值大于 35 被认为是异常的。在健康人中,通气量与代谢率(CO_2 产生)相适应。运动过程中,增加的 VCO_2 能有效刺激呼吸中枢,使通气量增加以维持血碳酸处于正常水平。如 VE/VCO_2 曲线斜率平缓(数值低),表明通气效率高。而病理情况下, VE/VCO_2 斜率升高(大于 30~35),即需要过度通气才能排出相同量的 CO_2 。 VE/VCO_2 斜率是最强有力的心肺运动试验预后预测因子之一[30],其预测价值甚至超过峰值摄氧量[31]。MVA 患者在运动应激下的完整病理生理变化[32]:运动→心肌缺血→每搏输出量受限(O_2 Pulse 异常)→左室充盈压升高→肺通气/灌注失调和反射性过度通气(VE/VCO_2 斜率升高)。Thirapatarapong [33]等人证明,慢性阻塞性肺病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和 CAD 患者在进行 CPET 时其 VE/VCO_2 斜率明显大于仅患有 COPD 患者。目前已证实,心肺运动负荷试验可用于评估心力衰竭严重程度[34], VE/VCO_2 斜率升高提示心力衰竭发生的风险率也相应增加,而在微血管性心绞痛中,目前尚无相关文献报道。

2.4. 无氧阈值(AT)

是指在逐级递增的运动负荷中,机体有氧代谢产生能量的速率不足以满足运动肌肉的总能量需求,无氧糖酵解途径被显著激活以补充 ATP 的临界强度点。运动逐渐增强过程中,肌细胞开始大量产生乳酸。乳酸堆积,经缓冲后产生额外的二氧化碳[35]-[37],从而导致一系列可通过 CPET 监测到的气体交换和通气参数的标志性变化[38]。一般以占预测峰值摄氧量的百分比表示。健康成年人的 AT 大约在峰值 VO_2 的 50%~65%之间。受过耐力训练者可达 70%以上。AT 提前出现或绝对值显著降低,是心肌缺血敏感的标志[38]。说明在较低的运动水平时,机体已经需要使用效率较低无氧代谢来满足能力代谢,乳酸快速堆积,引起早发性疲劳和呼吸困难。如果患者出现运动耐量明显下降,也符合其日常活动体力受限表现(如走平

路感胸闷)。造成 AT 降低主要原因是运动肌肉(包括心肌)的氧供不足。而 MVA 患者,主要是由于冠状动脉微血管功能障碍导致心肌血流储备下降。在运动过程中心肌对氧的需求增大而血液供应却不能相应增加,可能导致:心肌过早进行无氧代谢,损害心肌功能。心输出量(每搏输出量)增长受限(表现为氧脉搏异常),从而造成全身骨骼肌灌注和氧供受限。包括慢性心衰、冠心病在内的多种心血管疾病人群中,AT 是客观可靠的参数之一[39]。虽然对于 MVA 群体的研究缺乏相关文献报道,但由于其反映心血管系统整体效能的指标,该指标降低同样提示着较差的生理状态以及潜在的远期风险。

3. CPET 相比传统检查手段的优势

CPET 是评估运动诱发缺血的有效手段[40],克服了传统诊断技术的一些局限性。它可以动态监测各种参数而发现缺血引起导致的变化。2003 年, Belardinelli [41]等人研究证实 CPET 用于在检测或排除心肌缺血方面远高于传统压力心电图的诊断和预测准确性,因此鼓励其作为临床实践中的一线诊断工具使用。2014 年, Belardinelli [42]等人再次提出, CPET 的敏感性和阳性预测值均高于 ECG 运动负荷试验(分别为 44% vs 31%和 76% vs 43%, $P < 0.001$) [43]。CPET 可以监测重要参数提供渐进式诊断效用,在临床上可用于疑似或确诊 CAD 患者进行评估。还可以综合评估运动中的有氧能力、通气效率和代谢反应,这是传统运动心电图所不能达到的。例如 VO_2 、 VE/VCO_2 和氧脉冲等参数,在检测细微的心肺异常和缺血引起的工作负荷增加变化方面尤为有用,从而提升 CAD 诊断的灵敏度和特异性。

4. CPET 与其他无创评估技术在 MVA 中的比较

目前用于评估 MVA 的无创检查手段日益增多,除 CPET 外,还包括负荷超声心动图(stress echocardiography, SE)、心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)心肌灌注显像等。不同技术也存在着差异。了解这些差异有助于临床医生根据患者个体情况合理选择检查手段。1) SE 具有无创、无辐射、可床旁操作、检查成功率高等优势,但传统的基于室壁运动视觉评估的负荷超声在微血管性心绞痛中诊断效能有限。此外,该检查高度依赖操作者经验,在肥胖或肺气肿患者中图像质量欠佳。2) CMR 具有空间和时间分辨率,无电离辐射暴露优势。同时也存在着 CMR 设备昂贵、普及率低、检查时间长,需多次屏气,对患者配合度要求高等问题。体内有 MRI 不兼容装置(如部分起搏器、除颤器)的患者无法进行检查。严重肾功能不全患者存在钆对比剂相关风险(肾源性系统性纤维化)。3) PET 是目前无创评估 MBF 和 MFR 最成熟、最准确的工具,由于高空间和对比度分辨率及无光子衰减的影像优势, PET 尤其适用于肥胖患者和乳腺组织丰富的女性,但 PET 设备极其昂贵,检查费用高,普及率低、检查涉及放射性示踪剂注射、存在电离辐射暴露。4) 与上述影像学技术不同, CPET 不直接显示心肌灌注或室壁运动,而是通过气体交换参数间接反映运动负荷下心肺系统的整体功能状态。CPET 的优势在于:无创、无辐射、费用较低、可重复性好,能够整合心脏泵血、肺气体交换和外周氧利用等多系统信息。主要检测的是 MVA 病理生理发生过程,在评估疾病对患者实际运动能力和生活质量的影响方面具有独特价值。但 CPET 不能直接显示心肌缺血的位置、范围或严重程度;其参数变化受年龄、性别、体质指数、活动水平等多种非心血管因素影响;且目前缺乏针对严格定义 MVA 人群的大规模预后验证数据。综上所述, CPET 与负荷超声、CMR、PET 在 MVA 评估中各有优劣,并非相互替代而是互补关系。CPET 长于整体功能评估和运动耐量量化,影像学技术(尤其是 PET 和 CMR)长于直接显示和定量心肌灌注异常。临床医生应根据患者个体情况、当地资源可及性和成本效益考量,制定合理的检查策略。

5. CPET 在 MVA 患者中的独立预测价值:现有证据空白

在慢性心力衰竭和冠状动脉疾病等疾病中, CPET 参数的“独立预测价值”已得到充分证实,例如

VE/VCO₂斜率和峰值摄氧量在多变量校正后仍是 MACE (Major adverse cardiovascular events, MACE)的显著预测因子。考虑到运动诱发的心肌缺血和舒张功能障碍的共同通路,类似参数在 MVA 患者中也可能提供预后信息,然而,迄今为止,尚无研究在严格定义的 MVA 队列中(即确诊为 CMD 且无阻塞性心外膜疾病的患者)直接评估 CPET 参数的独立预后价值。在此类数据获得之前,关于“CPET 在 MVA 中的独立预测价值”的表述仍属假说。因此,本综述建议未来的指南应明确承认这一证据空白,并优先开展针对 MVA 人群的 CPET 专项研究。从统计学角度,“独立预测价值”是指在多变量回归分析中即使调整了年龄、性别、体重指数、高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟史、静息心电图异常、甚至冠状动脉造影所示的心外膜血管狭窄程度等其他混杂因素后,该 CPET 参数与不良结局的关联仍然显著。CPET 所揭示的功能性损害参数,已超越传统静息检查,能够独立预测患者未来的主要不良心血管事件如心衰住院[44]、急性冠脉综合征[45]、和全因死亡率。VE/VCO₂ Slope: 多数研究显示为最强的独立预测因子之一。该参数反映运动诱发的肺淤血和左心室充盈压升高,是微血管缺血导致舒张功能障碍及早期心衰的表现。其预测价值独立于年龄、高血压、糖尿病等传统风险因素,也独立于静息左心室射血分数。峰值摄氧量: 整体功能储备的终极预测指标。极低的峰值摄氧量(<预测值的 65%~70%或<14~16 mL/kg/min)强烈提示极差的心血管储备。它是否能作为 MVA 患者远期发生心血管死亡和再住院的独立预测因子之一。综合意义: 它整合了心脏泵血能力、肺气体交换、外周氧利用等全部环节的效率。其降低表示由于冠状动脉微血管功能障碍而导致的整体氧运输系统的受损程度。这意味着,CPET 提供的信息是全新的、不同于传统方法评估风险的方式。一个 MVA 患者,即使冠状动脉 CTA 或冠脉造影基本正常,但如果其 CPET 显示 VE/VCO₂ Slope 显著升高和峰值摄氧量严重降低,未来发生 MACE 等事件的风险可能性很大。CPET 正是发现这类“隐藏的高危患者”的有效手段。因此,将 CPET 纳入 MVA 患者的常规评估,不仅是确诊需要,更是进行精准的风险评估和预后判断,从而实现由以往对症治疗向改善预后的现代心血管疾病管理战略转变。未来指南中应根据 CPET 危险分层进行分类制定参考标准。

6. 结论

本文探讨了 CPET 用于 MVA 临床评估的意义。通过对目前相关文献进行总结分析得出如下几点认识: CPET 是一种有效的手段来评估运动中心肺功能的变化,在用于识别以及排除冠状动脉疾病方面具有重要的作用。相比于传统静息检查方式,CPET 能够揭示运动诱导下的潜在微循环障碍,对于那些冠状动脉造影阴性但是有典型症状的患者来说是非常必要的检查手段。其次,对峰值摄氧量、氧脉冲、VE/VCO₂斜率、无氧阈值等参数的分析的基础上,CPET 不仅可以帮助识别 MVA 患者,还能够评估疾病的严重程度和患者的心肺储备情况,而这些变化反映着心肺功能状态,也会影响患者的预后及个性化治疗措施的选择。从人文角度来看,CPET 在 MVA 患者中的应用,可以提供精确评估的同时,还显著减轻患者的痛苦,传统的非侵入检查手段:如冠状动脉造影则需要住院并伴有一定的并发症风险。而 CPET 由于是非侵入性的,通过动态评估心肺功能,能够准确识别微血管功能障碍,避免了许多侵入性检查带来的不适与风险。从经济角度来看,相比其他有创检查,CPET 可以减少对昂贵的侵入性操作的需求,从而节省费用。它不仅减少了医院资源的占用和缩短患者的住院周期,而且可以因为早期和精准的诊断疾病而防止误判以及无谓支出等。这种综合效应表明 CPET 在改善患者体验和优化资源配置方面是首选检查。

虽然 CPET 具有诊断 MVA 的潜力,但仍存在一些研究和技术上的局限性。主要包括缺乏大规模、前瞻性、多中心的临床验证以及标准化操作的欠缺。因此推进多中心合作研究、增加样本量以及技术规范化是未来的关键方向。

7. 未来与展望

随着心血管学的不断发展,CPET 的应用日趋广泛和成熟,为 MVA 的诊断和管理提供了新的途径。

展望未来,未来值得重点关注的方向是:加强多中心合作研究的重要性,对来自不同地区开展 CPET 研究获取更多样本量,这不仅能够验证技术的普适性,还可以识别不同地区间的差异性。从而得到更为全面的研究成果来支持个性化治疗方案制定。目前,尚无大规模前瞻性研究评估 CPET 参数在严格定义的 MVA 患者中的独立预后价值。为填补这一证据空白,未来研究应聚焦于设计严谨的临床研究,具体方案建议如下:**采用前瞻性多中心队列研究(核心设计):**(1) **研究人群:**纳入符合 COVADIS 国际诊断标准的 MVA 患者,即具有典型心绞痛症状、冠脉造影或冠脉 CTA 显示心外膜血管狭窄 <50%或血流储备分数 >0.80,且存在心肌缺血客观证据(如心电图 ST 段动态改变、负荷心肌灌注显像异常)及冠状动脉微血管功能受损证据(如冠状动脉血流储备 <2.5 或微血管痉挛诱发阳性)。排除标准包括严重瓣膜病、心肌病、未控制的高血压或糖尿病、严重肝肾功能不全及无法完成 CPET 者。(2) **暴露/干预:**所有入组患者于基线期接受标准化症状限制性 CPET(采用功率自行车递增方案),记录关键参数包括 Peak VO₂、氧脉冲曲线形态、VE/VCO₂ slope 及 AT。CPET 结果由盲态中心实验室判读。**对照:**为评估 CPET 相较于现有无创检查的增量价值,同期入组患者接受传统运动负荷心电图(ECG)作为对照;同时,在亚组中(如有临床指征)比较 CPET 参数与有创冠状动脉功能检查(腺苷或乙酰胆碱激发试验)的结果相关性。(3) **主要终点:**复合主要不良心血管事件(MACE),包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、因心力衰竭住院及因心绞痛再住院。次要终点包括全因死亡、再血管化治疗及生活质量评分(西雅图心绞痛量表)变化。随访时间至少 3 年。(4) **多变量校正的关键混杂因素:**纳入以下变量进行 Cox 比例风险回归模型校正——年龄、性别、体质指数、高血压病史、糖尿病史、血脂异常、吸烟史、静息心电图异常、左心室射血分数、基线用药(β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、他汀类、硝酸酯类)、冠脉造影所示心外膜轻微斑块负荷(Gensini 评分)及有创测得的冠状动脉血流储备值。(5) **统计策略:**主要分析将 CPET 参数作为连续变量及二分变量(根据 ROC 曲线确定最佳截断值)分别纳入模型,计算校正后 HR 及 95%置信区间,并采用时间依赖性 ROC 曲线评估增量预测价值(与基础模型比较 C-statistic 变化)。

上述设计方案将严格遵循伦理规范,并需要在多中心协作下实施,为期 5 年内获得可靠证据,推动 CPET 在 MVA 管理中从探索性工具向循证决策工具转化。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目(2026Y1278)。

参考文献

- [1] Vancheri, F., Longo, G., Vancheri, S. and Henein, M. (2020) Coronary Microvascular Dysfunction. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 2880. <https://doi.org/10.3390/jcm9092880>
- [2] Marzilli, M., Crea, F., Morrone, D., Bonow, R.O., Brown, D.L., Camici, P.G., et al. (2020) Myocardial Ischemia: From Disease to Syndrome. *International Journal of Cardiology*, **314**, 32-35. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.074>
- [3] Chilian, W.M. (1997) Coronary Microcirculation in Health and Disease. *Circulation*, **95**, 522-528. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.2.522>
- [4] Garroni, D. and Fragasso, G. (2018) Heart or Mind? Unexplained Chest Pain in Patients with and without Coronary Disease. *Heart and Mind*, **2**, 5-11. https://doi.org/10.4103/hm.hm_14_18
- [5] Kemp, H.G. (1973) Left Ventricular Function in Patients with the Anginal Syndrome and Normal Coronary Arteriograms. *The American Journal of Cardiology*, **32**, 375-376. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(73\)80150-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(73)80150-x)
- [6] Reynolds, H.R. and Smilowitz, N.R. (2025) Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in the 2024 European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Chronic Coronary Syndromes. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, **14**, 173-177. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaf005>
- [7] Tavella, R., Cutri, N., Tucker, G., Adams, R., Spertus, J. and Beltrame, J.F. (2016) Natural History of Patients with Insignificant Coronary Artery Disease. *European Heart Journal—Quality of Care and Clinical Outcomes*, **2**, 117-124. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcv034>

- [8] Pepine, C.J., Anderson, R.D., Sharaf, B.L., Reis, S.E., Smith, K.M., Handberg, E.M., *et al.* (2010) Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*, **55**, 2825-2832. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.054>
- [9] Ong, P., Camici, P.G., Beltrame, J.F., Crea, F., Shimokawa, H., Sechtem, U., *et al.* (2018) International Standardization of Diagnostic Criteria for Microvascular Angina. *International Journal of Cardiology*, **250**, 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
- [10] Kunadian, V., Chieffo, A., Camici, P.G., Berry, C., Escaned, J., Maas, A.H.E.M., *et al.* (2020) An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *European Heart Journal*, **41**, 3504-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
- [11] Adachi, H. (2017) Cardiopulmonary Exercise Test. *International Heart Journal*, **58**, 654-665. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-264>
- [12] Guazzi, M., Bandera, F., Ozemek, C., Systrom, D. and Arena, R. (2017) Cardiopulmonary Exercise Testing. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 1618-1636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.012>
- [13] Chaudhry, S., Arena, R., Wasserman, K., Hansen, J.E., Lewis, G.D., Myers, J., *et al.* (2009) Exercise-Induced Myocardial Ischemia Detected by Cardiopulmonary Exercise Testing. *The American Journal of Cardiology*, **103**, 615-619. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.10.034>
- [14] Chen, Z.Q., Zhang, H.J., Wu, F.S., *et al.* (2018) The Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in the Assessment of Cardiovascular Diseases. *Chinese Journal of Cardiovascular Medicine*, **23**, 515-518.
- [15] Balady, G.J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G.F., *et al.* (2010) Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **122**, 191-225. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e3181e52e69>
- [16] Letnes, J.M., Dalen, H., Aspenes, S.T., Salvesen, Ø., Wisløff, U. and Nes, B.M. (2020) Age-Related Change in Peak Oxygen Uptake and Change of Cardiovascular Risk Factors. the HUNT Study. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **63**, 730-737. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.09.002>
- [17] Böning, D., Cristancho, E., Serrato, M., Reyes, O., Mora, M., Coy, L., *et al.* (2004) Hemoglobin Mass and Peak Oxygen Uptake in Untrained and Trained Female Altitude Residents. *International Journal of Sports Medicine*, **25**, 561-568. <https://doi.org/10.1055/s-2004-820963>
- [18] Du, M., Ye, X., Li, D., Yang, C. and Dai, R. (2023) Development of a Prediction Model for Exercise Tolerance Decline in the Exercise Assessment of Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Revascularization in the Acute Phase. *Journal of Thoracic Disease*, **15**, 4486-4496. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-554>
- [19] Li, Z., Fan, B., Wu, Y., Rui, H., Hu, Y., Gu, Y., *et al.* (2024) Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Acute Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 16331. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66963-5>
- [20] Bechsgaard, D.F., Hove, J.D., Suhrs, H.E., Bové, K.B., Shahriari, P., Gustafsson, I., *et al.* (2019) Women with Coronary Microvascular Dysfunction and No Obstructive Coronary Artery Disease Have Reduced Exercise Capacity. *International Journal of Cardiology*, **293**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.048>
- [21] Karpman, V.L. (1975) [The Theoretical Analysis of Fick's Equation. On the Centennial of the Use of Fick's Principle in Physiology]. *Zeitschrift für Kardiologie*, **64**, 801-808.
- [22] Jacob, R., Dierberger, B. and Kissling, G. (1992) Functional Significance of the Frank-Starling Mechanism under Physiological and Pathophysiological Conditions. *European Heart Journal*, **13**, 7-14. https://doi.org/10.1093/eurheartj/13.suppl_e.7
- [23] De Lorenzo, A., Da Silva, C.L., Castro Souza, F.C. and De Souza Leão Lima, R. (2018) Value of the Oxygen Pulse Curve for the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Physiological Research*, **67**, 679-686. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933788>
- [24] Mejía-Rentería, H., van der Hoeven, N., van de Hoef, T.P., Heemelaar, J., Ryan, N., Lerman, A., *et al.* (2017) Targeting the Dominant Mechanism of Coronary Microvascular Dysfunction with Intracoronary Physiology Tests. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, **33**, 1041-1059. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1136-9>
- [25] Gould, K.L. and Johnson, N.P. (2018) Coronary Physiology beyond Coronary Flow Reserve in Microvascular Angina. *Journal of the American College of Cardiology*, **72**, 2642-2662. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.106>
- [26] Munhoz, E.C., Hollanda, R., Vargas, J.P., Silveira, C.W., Lemos, A.L., Hollanda, R.M.K., *et al.* (2007) Flattening of Oxygen Pulse during Exercise May Detect Extensive Myocardial Ischemia. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **39**, 1221-1226. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180601136>

- [27] Ganesanathan, S., Rajkumar, C.A., Foley, M., *et al.* (2022) Cardiopulmonary Exercise Testing and Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention: A Substudy of the ORBITA Trial. *European Heart Journal*, **43**, 3132-3145.
- [28] Chaumont, M., Forton, K., Gillet, A., Tcheutchoua Nzokou, D. and Lamotte, M. (2023) How Does the Method Used to Measure the VE/VCO₂ Slope Affect Its Value? A Cross-Sectional and Retrospective Cohort Study. *Healthcare*, **11**, Article 1292. <https://doi.org/10.3390/healthcare11091292>
- [29] Lamotte, M., Chaumont, M., Forton, K., Gillet, A. and Strapart, J. (2022) Influence of the Method of Calculating the VE/VCO₂ Slope on Its Value in a Cohort of 700 Successive Cardiopulmonary Exercise Testing. *European Journal of Preventive Cardiology*, **29**, zwac056.013. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac056.013>
- [30] Shen, Y., Zhang, X., Ma, W., Song, H., Gong, Z., Wang, Q., *et al.* (2015) VE/VCO₂ Slope and Its Prognostic Value in Patients with Chronic Heart Failure. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **9**, 1407-1412. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2267>
- [31] Arena, R., Myers, J., Hsu, L., Peberdy, M.A., Pinkstaff, S., Bensimhon, D., *et al.* (2007) The Minute Ventilation/Carbon Dioxide Production Slope Is Prognostically Superior to the Oxygen Uptake Efficiency Slope. *Journal of Cardiac Failure*, **13**, 462-469. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.03.004>
- [32] Sinha, A., Rahman, H. and Perera, D. (2020) Ischaemia without Obstructive Coronary Artery Disease: The Pathophysiology of Microvascular Dysfunction. *Current Opinion in Cardiology*, **35**, 720-725. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000788>
- [33] Thirapatarapong, W., Armstrong, H.F. and Bartels, M.N. (2014) Comparison of Cardiopulmonary Exercise Testing Variables in COPD Patients with and without Coronary Artery Disease. *Heart & Lung*, **43**, 146-151. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2013.12.005>
- [34] Gong, J., Castro, R.R.T., Caron, J.P., Bay, C.P., Hainer, J., Opatowsky, A.R., *et al.* (2022) Usefulness of Ventilatory Inefficiency in Predicting Prognosis across the Heart Failure Spectrum. *ESC Heart Failure*, **9**, 293-302. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13761>
- [35] Binder, R.K., Wonisch, M., Corra, U., Cohen-Solal, A., Vanhees, L., Saner, H., *et al.* (2008) Methodological Approach to the First and Second Lactate Threshold in Incremental Cardiopulmonary Exercise Testing. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, **15**, 726-734. <https://doi.org/10.1097/hjr.0b013e328304fed4>
- [36] Wasserman, K. (1984) The Anaerobic Threshold Measurement to Evaluate Exercise Performance. *American Review of Respiratory Disease*, **129**, S35-S40. <https://doi.org/10.1164/arrd.1984.129.2p2.s35>
- [37] Wasserman, K. (1986) The Anaerobic Threshold: Definition, Physiological Significance and Identification. *Advances in Cardiology*, **35**, 1-23.
- [38] Fortini, A., Bonechi, F., Taddei, T., *et al.* (1991) Anaerobic Threshold in Patients with Exercise-Induced Myocardial Ischemia. *Circulation*, **83**, III50-III53.
- [39] Wasserman, K., Stringer, W.W., Casaburi, R., *et al.* (1994) Determination of the Anaerobic Threshold by Gas Exchange: Biochemical Considerations, Methodology and Physiological Effects. *Zeitschrift für Kardiologie*, **83**, 1-12.
- [40] Itoh, H., Koike, A., Taniguchi, K. and Marumo, F. (1989) Severity and Pathophysiology of Heart Failure on the Basis of Anaerobic Threshold (AT) and Related Parameters. *Japanese Circulation Journal*, **53**, 146-154. <https://doi.org/10.1253/jcj.53.146>
- [41] Belardinelli, R. (2003) Exercise-Induced Myocardial Ischaemia Detected by Cardiopulmonary Exercise Testing. *European Heart Journal*, **24**, 1304-1313. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00210-0](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00210-0)
- [42] Belardinelli, R., Lacalaprice, F., Tiano, L., Mucai, A. and Perna, G.P. (2014) Cardiopulmonary Exercise Testing Is More Accurate than ECG-Stress Testing in Diagnosing Myocardial Ischemia in Subjects with Chest Pain. *International Journal of Cardiology*, **174**, 337-342. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.102>
- [43] Chaudhry, S., Arena, R., Wasserman, K., Hansen, J.E., Lewis, G.D., Myers, J., *et al.* (2011) The Utility of Cardiopulmonary Exercise Testing in the Assessment of Suspected Microvascular Ischemia. *International Journal of Cardiology*, **148**, e7-e9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.01.055>
- [44] Toste, A., Soares, R., Feliciano, J., Andreozzi, V., Silva, S., Abreu, A., *et al.* (2011) Prognostic Value of a New Cardiopulmonary Exercise Testing Parameter in Chronic Heart Failure: Oxygen Uptake Efficiency at Peak Exercise—Comparison with Oxygen Uptake Efficiency Slope. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, **30**, 781-787. [https://doi.org/10.1016/s0870-2551\(11\)70026-9](https://doi.org/10.1016/s0870-2551(11)70026-9)
- [45] Honold, J., Geiger, L., Assmus, B., Fischer-Rasokat, U., Schaechinger, V., Zeiher, A.M., *et al.* (2008) The Initial Slope of the VCO₂/VO₂-Curve (s1) in Cardiopulmonary Exercise Testing Is a Strong and Independent Predictor of Outcome in Patients with Previous Myocardial Infarction. *Clinical Research in Cardiology*, **97**, 882-890. <https://doi.org/10.1007/s00392-008-701-6>