

EACVI/ASE 临床建议

负荷超声心动图在非缺血性心脏病中的临床应用：欧洲心血管影像协会和美国超声心动图学会的建议

中文版翻译：孙辉（同济大学附属上海市第十人民医院）

审校：郑景生（美国新泽西州大西洋城医学中心）

Patrizio Lancellotti, MD, PhD, FESC (Chair), Patricia A. Pellikka, MD, FASE (Co-Chair), Werner Budts, MD, PhD, Farooq A. Chaudhry, MD, FASE, Erwan Donal, MD, PhD, FESC, Raluca Dulgheru, MD, Thor Edvardsen, MD, PhD, FESC, Madalina Garbi, MD, MA, Jong Won Ha, MD, PhD, FESC, Garvan C. Kane, MD, PhD, FASE, Joe Kreeger, ACS, RCCS, RDCS, FASE, Luc Mertens, MD, PhD, FASE, Philippe Pibarot, DVM, PhD, FASE, FESC, Eugenio Picano, MD, PhD, Thomas Ryan, MD, FASE, Jeane M. Tsutsui, MD, PhD, and Albert Varga, MD, PhD, FESC, *Liège, Belgium; Bari and Pisa, Italy; Rochester, Minnesota; Leuven, Belgium; New York, New York; Rennes, France; Oslo, Norway; London, UK; Seoul, South Korea; Atlanta, Georgia; Toronto and Québec, Canada; Columbus, Ohio; Sao Paulo, Brazil; and Szeged, Hungary*

负荷超声心动图（SE）是一种独特而全面的技术，其在评估非缺血性心脏病领域的应用正在越来越多地得到人们的承认。SE 使同时评估生理和药物作用下的心肌功能和血流动力学变化成为可能。因其在诊断和预后判断方面的价值，SE 已经被广泛应用于评估缺血性心脏病以外的各种不同疾病。并且因此对于建立负荷超声心动图在非缺血性心脏病中的应用和性能指南十分必要。本文概述了这些方面的建议。（*J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:101-38.）

关键词：心肌病，先天性心脏病，心力衰竭，肺动脉高压，负荷超声心动图，负荷试验，瓣膜性心脏病

From the Department of Cardiology, University of Liège Hospital, GIGA-Cardiovascular Sciences, Liège, Belgium (P.L., R.D.); Gruppo Villa Maria Care and Research, Anthea Hospital, Bari, Italy (P.L.); Division of Cardiovascular Ultrasound, Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota (P.A.P., G.C.K.); Congenital and Structural Cardiology University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium (W.B.); Echocardiography Laboratories, Mount Sinai Heart Network Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute and Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health, New York, New York (F.A.C.); Service de Cardiologie, CHU RENNES et LTSI U 1099 – Université Rennes-1, Rennes, France (E.D.); Department of Cardiology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet and University of Oslo, Oslo, Norway (T.E.); King's Health Partners, King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK (M.G.); Cardiology Division, Yonsei University College of Medicine Seoul, Seoul, South Korea (J.W.H.); Echo Lab, Children's Healthcare of Atlanta, Emory University School of Medicine Atlanta, Georgia (J.K.); Echocardiography, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada (L.M.); Québec Heart & Lung Institute/Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Department of Cardiology, Laval University and Canada Research Chair in Valvular Heart Disease, Québec, Canada (P.P.); Institute of Clinical Physiology, National Research Council, Pisa, Italy (E.P.); Ohio State University, Columbus, Ohio (T.R.); Heart Institute – University of São Paulo Medical School and Fleury Group, São Paulo, Brazil (J.M.T.); and the Department of Medicine and Cardiology Center, University of Szeged, Dugonics tér 13, Szeged, Hungary (A.V.).

此文联合发表在欧洲心脏杂志-心血管影像专刊。

ASE 成员请注意：

ASE 为保护环境，请访问 www.aseuniversity.org 网页，参与与此文相关活动，以赢取免费继续医学教育积分。完成相关活动即可获得证书。非会员需要加入 ASE 以享受此会员福利。

转载要求：Patrizio Lancellotti, MD, PhD, FESC (Chair), Department of Cardiology, University of Liège Hospital, GIGA-Cardiovascular Sciences, Liège, Belgium (E-mail: plancellotti@chu.ulg.ac.be).

以下作者声明与本文无确切或潜在利益冲突：Patrizio Lancellotti, MD, PhD, FESC, Patricia A. Pellikka, MD, FASE, Raluca Dulgheru, MD, Thor Edvardsen, MD, PhD, FESC, Madalina Garbi, MD, MA, Jong Won Ha, MD, PhD, FESC, Joe Kreeger, ACS, RCCS, RDCS, FASE, Luc Mertens, MD, PhD, FASE, Eugenio Picano, MD, PhD, Thomas Ryan, MD, FASE, Jeane M. Tsutsui, MD, PhD, Albert Varga, MD, PhD, FESC.

以下作者声明有一个或更多的商业利益关系：Werner Budts, MD, PhD received research support from Occlutech, St. Jude Medical, Actelion, and Pfizer; Farooq A. Chaudhry, MD, FASE consulted for Lantheus and GE, received a restricted fellowship grant from Bracco, and research grants from Bracco and GE; Erwan Donal, MD, PhD, FESC received a research grant from GE; Garvan C. Kane, MD, PhD, FASE consulted for Philips Healthcare; Philippe Pibarot, DVM, PhD, FASE, FESC received research grants from Edwards Lifesciences, Cardiac Phoenix, and V-Wave Ltd.

0894-7317/\$36.00

代表欧洲心脏病学会发表此文。保留所有权利。

版权许可请电邮：journals.permissions@oup.com.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.10.016>

缩略语

ACC = 美国心血管学院
AHA = 美国心脏协会
AR = 主动脉瓣反流
AS = 主动脉瓣狭窄
AVA = 主动脉瓣面积
AVR = 主动脉瓣置换术
CHD = 先天性心脏病
CW = 连续波
EACTS = 欧洲心胸外科协会
EF = 射血分数
EOA = 有效瓣口面积
ESC = 欧洲心脏病学会
HAPE = 高原肺水肿
HCM = 肥厚型心肌病
LF = 低流量
LG = 低压差
LV = 左心室
LVOT = 左室流出道
LVOTO = 左室流出道梗阻
MR = 二尖瓣反流
MS = 二尖瓣狭窄
PAH = 肺动脉高压
PAP = 肺动脉压力
PH = 肺动脉高血压症
PPM = 病人-假体不匹配
PVR = 肺血管阻力
Q = 流量, 流速
RV = 右心室
RVOT = 右室流出道
RVFAC = 右室面积变化分数
SPAP = 肺动脉收缩期压
SE = 负荷超声心动图
TAPSE = 三尖瓣环收缩期位移
TR = 三尖瓣反流

目录

介绍	无症状的重度二尖瓣狭窄
负荷超声心动图试验方法	有症状的非重度二尖瓣狭窄
心肌负荷的血流动力学影响	对治疗的影响
运动	主动脉瓣狭窄
多巴酚丁胺	无症状的重度主动脉瓣狭窄
血管扩张剂	对治疗的影响
负荷超声心动图方案	低血流量、低跨瓣压差的主动脉瓣狭窄
活动平板	左室射血分数减低的低流量、
踏车	低跨瓣压差主动脉瓣狭窄
多巴酚丁胺	对治疗的影响
血管扩张剂	左室射血分数正常的低流量、
图像采集	低跨瓣压差的主动脉瓣狭窄
试验的解读	心脏多瓣膜病变
安全性	心脏瓣膜术后
舒张期负荷超声心动图	主动脉瓣和二尖瓣人工瓣膜
解读与血流动力学的相关性	二尖瓣成形术
对治疗的影响	肺动脉高压和肺动脉压估测
肥厚型心肌病	正常人运动时的肺动脉压力
对治疗的影响	高原性肺水肿与慢性高原病
左室收缩功能降低的心力衰竭	易感性的筛查
和非缺血性心肌病	高风险病人的肺动脉高压筛
非缺血性心肌病与缺血性心	查
肌病的鉴别	确诊的肺动脉高压患者的负
心脏再同步化治疗	荷超声心动图检查
治疗效果	运动员心脏
原发性瓣膜病	先天性心脏病
二尖瓣反流	房间隔缺损
原发性二尖瓣反流	法洛氏四联症
继发性二尖瓣反流	主动脉缩窄治疗后
对治疗的影响	单心室
主动脉瓣反流	右室体循环
无症状的严重主动脉瓣反流	培训和技能
有症状的非严重主动脉瓣反	摘要和未来方向
流	审阅者
对治疗的影响	补充数据
二尖瓣狭窄	

介绍

负荷超声心动图（SE）经常应用于评估已知或可疑缺血性心脏病^{1,2}。负荷状态下诱发的心肌缺血可引起或加重狭窄冠脉供血的对应心肌节段运动异常。超声图像提高了负荷心电图诊断心肌缺血或缺血高风险特征的准确性。

然而，缺血性心脏病只是可用负荷超声心动图评估的众多疾病和症状中的一种。近年来，负荷超声心动图已经成为评估许多疑难心脏临床状况的确定方法：包括收缩性或舒张性心力衰竭、非缺血性心肌病、瓣膜性心脏病、肺动脉高压（PH）、运动员心脏、先天性心脏病（CHD）以及心脏移植^{3,4}。由于越来越多的证据支持负荷超声心动图除可用于评估缺血性心脏病外，在很多超声心动图室应用不断增加，对于诊断与预后的价值也得到认可，因此有必要建立负荷超声心动图的应用及性能指南。本文为负荷超声心动图试验对非缺血性心脏病的临床应用提出了建议。在出现临床指征时，对心肌缺血的评估可以与对非缺血性心脏病的评估联合进行，但这并不是本文的研究重点。

负荷超声心动图试验方法

负荷超声心动图提供了在生理负荷（运动）或药物负荷（正性肌力药物，血管扩张剂）条件下，对心肌结构和功能进行动态评价的方法。负荷超声心动图获得的图像可与心脏受累的症状相对比。该检查可揭示潜在的的心脏结构及/或功能异常，尽管这种异常在静止状态下呈隐匿状态，但在运动或负荷状态下可能会表现出来，并导致室壁运动异常、瓣膜功能障碍或其他血流动力学异常⁵⁻⁸。

运动是多数负荷试验采用的方法。一般来说，任何有能力进行体育运动的病人都应该在运动状态下进行试验，因为这可保证心脏电生理反应的完整性，并可提供有价值的的心脏功能状态信息。运动时进行超声心动图检查还可建立症状、心血管工作负荷、室壁运动异常以及血流动力学反应（如肺动脉压力和跨瓣血流及压差）之间的关联，运动超

声心动图试验的进行可使用活动平板或踏车测力仪方案。当然，半卧位踏车运动试验在技术上比直立踏车或活动平板试验简单，特别是在评估多项运动峰值负荷参数时。

药物负荷试验不能复制运动负荷激发的复杂血流动力学和神经激素变化。这包括心理动机以及中枢和周围神经系统、肺脏和肺循环、右心室（RV）和左心室（LV）、心肌、瓣膜、冠脉循环、外周循环和骨骼肌对运动的反应⁹⁻¹¹。多巴酚丁胺是在评价心脏收缩和血流储备时的首选可替代运动负荷的药物。血管扩张剂负荷超声心动图尤其方便用于室壁运动和冠脉血流储备的联合评价，这也许可用于扩张型非缺血性心肌病和肥厚型心肌病（HCM）^{12,13}。

运动、多巴酚丁胺和血管扩张剂的灵活应用，可加大负荷试验的应用范围，避免了单一采用每种负荷的禁忌症，并使按病人个体情况选择适当的负荷试验方法成为可能（表1）⁹。

心肌负荷的血流动力学影响

所有的负荷超声心动图试验中应用的负荷因素都与血流动力学作用有关。常见结果是，这些负荷都会导致心肌血氧供求失衡，并可在出现因心外膜血管狭窄、左室肥厚或微血管病变而导致的冠脉储备减少时，诱发心肌缺血¹⁰。运动和正性肌力药物通常可引发广泛的节段性室壁运动增强和增厚，以及主要因心室收缩内径减小而引起的射血分数（EF）的增加。

运动

在进行活动平板或踏车运动时，心率通常可增加2-3倍，心肌收缩可增加3-4倍，收缩压升高可 $\geq 50\%$ ¹¹，而全身血管的阻力降低。左室舒张末容积初始增加（静脉回流增加），以维持通过Frank-Starling机制增加的心搏量，然后在高心率时回落。对于多数病人，运动时间、最大运动负荷及可以达到的目标心率都在仰卧位踏车试验时略低，主要是由于运动开始时的腿部疲劳所致。因而在相同负荷水平的试验中，仰卧位的舒张末

表 1 负荷超声心动图试验评估的目标参数

负荷超声指征	检查内容	负荷模式	图像采集顺序	图像采集级别	负荷超声结果	负荷超声报告
舒张期负荷超声						
舒张功能	舒张功能不全±SPAP 增加 (引起心衰症状和体征的原因)	运动	二尖瓣血流 E 和 A 峰 PW, 组织多普勒 e'峰 [†] , 三尖瓣反流 CW (估测 SPAP)	基础状态, 低负荷运动, 峰值负荷运动	E/e'增加±SPAP 增加	舒张功能不全
心肌病						
肥厚型心肌病	左室流出道梗阻/舒张功能不全/动态变化的二尖瓣反流/诱发性心肌缺血(症状产生的原因,或计划治疗/生活方式的建议)	运动	左室流出道血流速度 CW, 三尖瓣反流 CW (估测 SPAP), 二尖瓣 E 和 A 峰 PW, 组织多普勒 e'峰 [†] , 二尖瓣反流彩色多普勒, 所有左室切面(观察节段性室壁运动异常)	基础状态, 低负荷运动, 峰值负荷运动, 踏车运动时,运动后即刻	左室流出道梗阻±SPAP 增加 E/e'增加±SPAP 增加 出现二尖瓣反流/节段性室壁运动异常	劳累诱发的左室流出道梗阻 舒张功能不全 二尖瓣反流动态变化 诱发性心肌缺血
扩张型心肌病	收缩储备,诱发性心肌缺血,舒张储备,SPAP 变化,动态变化的二尖瓣反流,肺淤血	运动	所有左室切面,二尖瓣 E 和 A 峰 PW, 组织多普勒 e'峰 [†] , 三尖瓣反流 CW (估测 SPAP), 二尖瓣反流彩色多普勒, 肺部图像	基础状态, 低负荷运动, 峰值负荷运动	心肌收缩增强 无心肌收缩增强 E/e'增加±SPAP 增加 节段性室壁运动异常 肺彗星尾征 二尖瓣反流增加/减少	有收缩储备 无收缩储备 肺淤血 动态变化的二尖瓣反流/功能性二尖瓣反流 有正性肌力储备 无正性肌力储备 CRT 治疗有效(有反应)
	正性肌力储备,诱发性缺血	多巴酚丁胺	所有左室切面	基础状态, 低剂量±高剂量	心肌收缩增强 无心肌收缩增强 节段性室壁运动异常	有收缩储备 无收缩储备 诱发性心肌缺血
后续						

心脏再同步治疗	正性肌力储备，起搏处心肌活性	多巴酚丁胺	所有左室切面	基础状态，低剂量	心肌收缩增强 无心肌收缩增强 EF 增加，起搏处心肌有活性	有正性肌力储备 无正性肌力储备 CRT 治疗有效（有反应）
原发性瓣膜病						
主动脉瓣狭窄	无症状的重度主动脉瓣狭窄	运动	所有左室切面，二尖瓣反流彩色多普勒，三尖瓣反流 CW 多普勒（估测 SPAP），主动脉瓣血流 CW 多普勒，左室流出道血流 PW 多普勒	基础状态，低负荷运动，峰值负荷运动	症状±LVEF 降低/无增加和/或左室整体纵向应变±节段性二尖瓣反流出现/增加±主动脉瓣跨瓣压差增加	有症状的重度主动脉瓣狭窄/肺动脉高压/动态变化的二尖瓣反流/无收缩储备/诱发性心肌缺血/瓣膜僵硬无弹性
	有症状的非重度主动脉瓣狭窄	运动	主动脉瓣 CW 多普勒，左室流出道 PW 多普勒，所有左室切面，二尖瓣反流彩色多普勒	基础状态，低负荷运动，峰值负荷运动	主动脉瓣跨瓣压差增加+瓣口面积增加无/极小±LVEF 降低/无增加和/或左室整体纵向应变±节段性室壁运动异常±二尖瓣反流出现/增加±SPAP 增加	瓣膜僵硬无弹性/无收缩储备/诱发性心肌缺血/动态变化的二尖瓣反流/肺动脉高压
		多巴酚丁胺	主动脉瓣 CW 多普勒，左室流出道 PW 多普勒，所有左室切面	基础状态，低剂量		
	低血流量、低跨瓣压差（LF-LG）的主动脉瓣狭窄	多巴酚丁胺	左室流出道 PW 多普勒，主动脉瓣 CW 多普勒，所有左室切面	基础状态，低剂量	搏出量增加无/极小±LVEF 降低/无增加和/或左室整体纵向应变±跨瓣压差增加±主动脉瓣口面积增加无/极小	无血流储备/无收缩储备/明确的主动脉瓣狭窄
		运动	左室流出道 PW 多普勒，主动脉瓣 CW 多普勒，所有左室切面			
						后续

原发性二尖瓣反流	无症状的重度二尖瓣反流	运动	所有左室切面，三尖瓣反流 CW 多普勒（估测 SPAP）	基础状态， 低负荷运动， 峰值负荷运动	症状，SPAP 增加，LVEF 无增加	有症状的重度二尖瓣反流/ 肺动脉高压/无收缩储备
	有症状的非重度二尖瓣反流	运动	二尖瓣反流彩色多普勒，所有左室切面，三尖瓣反流 CW 多普勒（估测 SPAP）	基础状态， 低负荷运动， 峰值负荷运动	二尖瓣反流增加 无二尖瓣反流增加	有症状的重度二尖瓣反流 症状与二尖瓣反流无关
继发性二尖瓣反流	运动时二尖瓣反流的变化： ±SPAP 增加	运动	二尖瓣反流彩色多普勒，三尖瓣反流 CW 多普勒（估测 SPAP）， 所有左室切面	基础状态， 低负荷运动， 峰值负荷运动	二尖瓣反流增加±SPAP 增加 二尖瓣反流减少	动态变化的二尖瓣反流，评 估严重程度 功能性二尖瓣反流
	无症状的重度主动脉瓣反流	运动	所有左室切面	基础状态， 低负荷运动， 峰值负荷运动	症状 EF 无增加	有症状的重度主动脉瓣狭窄/ 无左室收缩储备
主动脉瓣反流	有症状的非重度主动脉反流	运动	所有左室切面，二尖瓣反流彩色多普勒，三尖瓣反流 CW 多普勒（估测 SPAP）	基础状态， 低负荷运动， 峰值负荷运动	节段性室壁运动异常±SPAP 增加±二尖瓣反流出现/增加	诱发性心肌缺血/肺动脉高压/动态变化的二尖瓣反流
	无症状的重度二尖瓣狭窄	运动	三尖瓣反流 CW 多普勒（估测 SPAP）	基础状态， 低负荷运动， 峰值负荷运动	症状±SPAP 增加	有症状的重度二尖瓣狭窄/ 肺动脉高压
多瓣膜病变	有症状的非重度二尖瓣狭窄	运动	三尖瓣反流 CW 多普勒（估测 SPAP），二尖瓣 CW 多普勒测平均跨瓣压差	基础状态， 低负荷运动， 峰值负荷运动	二尖瓣平均压差增加±SPAP 增加	重度二尖瓣狭窄
	症状与瓣膜疾病严重程度不一致	多巴酚丁胺 运动	二尖瓣 CW 多普勒测平均跨瓣压差 根据基础状态的情况选择需要采集的上述图像组合	基础状态， 低剂量 基础状态， 低负荷运动， 峰值负荷运动	重新评估症状/瓣膜病变的 严重性	症状与瓣膜病变有关/无关

瓣膜病术后						
主动脉瓣人工瓣	狭窄/人工瓣膜与病人不匹配（伴或不伴低流量）	运动	主动脉瓣 CW 多普勒，左室流出道 PW 多普勒，三尖瓣反流 CW 多普勒（估测 SPAP），所有左室切面，二尖瓣反流彩色多普勒	基础状态，低负荷运动，峰值负荷运动	症状±跨瓣压差增加±瓣口面积无/极小增加±SPAP 增加±节段性室壁异常±二尖瓣反流出现/增加	瓣膜显著狭窄或瓣膜不匹配/诱发性心肌缺血/动态变化的二尖瓣反流
		多巴酚丁胺	主动脉瓣 CW 多普勒，左室流出道多普勒，所有左室切面	基础状态，低剂量		
二尖瓣人工瓣	狭窄/人工瓣膜不匹配	运动	三尖瓣反流 CW 多普勒（估测 SPAP），二尖瓣 CW 多普勒测平均跨瓣压差	基础状态，低负荷运动，峰值负荷运动	症状±跨瓣压差增加±SPAP 增加	瓣膜显著狭窄或瓣膜不匹配
		多巴酚丁胺	二尖瓣 CW 多普勒测平均跨瓣压差	基础状态，低剂量		
二尖瓣成形术	医源性二尖瓣狭窄	运动	三尖瓣反流 CW 多普勒（估测 SPAP），二尖瓣 CW 多普勒测平均跨瓣压差	基础状态，低负荷运动，峰值负荷运动	跨瓣压差增加±SPAP 增加	医源性二尖瓣狭窄
肺动脉高压						
肺动脉高压	劳累后的症状和 SPAP	运动	三尖瓣反流 CW 多普勒（估测 SPAP），所有右室切面	基础状态，低负荷运动，峰值负荷运动	SPAP 增加	严重程度重新分级
肺心病*	右室收缩储备和 SPAP	运动	所有右室切面，三尖瓣反流 CW 多普勒（估测 SPAP）	基础状态，低负荷运动，峰值负荷运动	右室心肌收缩增加	右室收缩储备
运动员心脏						
有症状的运动员	评估运动反应和症状	运动	所有左室切面，左室流出道 CW 多普勒（观察左室流出道梗阻），三尖瓣反流 CW 多普勒（估测	基础状态，低负荷运动，峰值负荷运动	节段性室壁运动异常 左室流出道梗阻 病理性 SPAP 增加	诱发性心肌缺血 左室流出道梗阻 肺动脉高压

			SPAP), 二尖瓣反流彩色多普勒, 肺部图像		二尖瓣反流出现/增加 肺彗星尾征	动态变化的二尖瓣反流 肺淤血
先天性心脏病						
房间隔缺损	SPAP 和右室收缩储备	运动	三尖瓣反流 CW 多普勒, 所有右室切面	基础状态, 低负荷运动, 峰值负荷运动	SPAP 增加 右室心肌收缩增加	严重程度重新分级 右室收缩储备
	右室收缩储备	多巴酚丁胺	所有右室切面	基础状态, 低剂量	右室心肌收缩增加	右室收缩储备
法洛氏四联症	右室/左室收缩储备	运动	所有右室切面, TAPSE, 组织多普勒	基础状态, 低负荷运动, 峰值负荷运动	右室/左室心肌收缩增加	右室/左室收缩储备
主动脉缩窄	严重程度评估和左室收缩储备评估	运动	降主动脉 CW 多普勒, 所有左室切面	基础状态, 低负荷运动, 峰值负荷运动	主动脉压差增加 左室心肌收缩增加	严重程度重新分级 左室收缩储备
单心室	评估收缩储备和运动后的血流动力学变化	运动	所有心室切面, 房室瓣反流彩色多普勒, CW 测量压力阶差	基础状态, 低负荷运动, 峰值负荷运动	心肌收缩力增加 其他异常	收缩储备 描述及分级

CW: 连续波; PW: 脉冲波; LVEF: 左室射血分数; SPAP: 肺动脉收缩压; TAPSE: 三尖瓣环收缩期位移

*肺心病: 指心脏结构改变(如肥厚或扩张)和/或肺动脉高压导致的右室功能受损

te'多指室间隔侧和侧壁的平均速度, 尽管间隔侧和侧壁侧的组织多普勒速度都可以应用, 因为试验目的是观察静息时到运动后的变化

期容积和平均动脉压更高。与直立踏车试验相比,这些差异使仰卧位试验可获得更高的室壁应力以及相应较高的心肌氧需求和灌注压¹¹。运动负荷下,肺动脉压力(PAP)呈可变性增加,其增加的程度取决于试验强度。正常受试者冠脉血流增加3-5倍¹⁴,但在三分之一的患非缺血性扩张或肥厚型心肌病的病人中,冠脉血流增加更少(不足2倍)。如果冠脉血流储备减少,局部心肌氧供需失衡会导致心内膜下心肌缺血和节段运动异常,这种情况可见于10-20%的冠脉造影正常的病人和扩张或肥厚型心肌病病人。

多巴酚丁胺

多巴酚丁胺主要直接作用于心肌上的 β -1肾上腺素能受体,增加心率和心肌收缩力。影响心肌耗氧量增加的相关因素很多:心率增加2-3倍,舒张末期容积增加1.2倍,收缩压增加1.5-2倍。正常受试者的心肌收缩力(以弹性测量)增加超过4倍,而在扩张型心肌病患者则增加很少(少于2倍)¹⁵。较高剂量的多巴酚丁胺可激活 β -2肾上腺素能受体,舒张血管使血压轻度降低。在多巴酚丁胺输注期间,左室收缩末容积的减少程度明显高于左室舒张末容积的减少程度,同时,心率增快和搏出量的增加导致心输出量增加。与运动负荷相比,多巴酚丁胺负荷下静脉血回流较少,因而左室容积和室壁应力的增加也相对较少。

血管扩张剂

负荷超声心动图使用的血管扩张剂有双嘧达莫(潘生丁)、腺苷或类腺苷,这些药物的代谢路径一致,可增加内源性腺苷水平(双嘧达莫),增加外源性腺苷水平(腺苷),或直接作用于血管 A_{2A} 腺苷受体(有较高的类腺苷受体特异性和较少的潜在并发症)。这些血管扩张剂可引起血压轻度降低、适度的心动过速及轻微增加心肌功能^{12,13}。若存在严重的心外膜血管狭窄或微血管功能失常,给予血管扩张剂可导致狭窄冠脉和正常冠脉之间的供血区域的血流异质性、心肌血氧供求失衡以及通过窃血现象导

致冠脉狭窄区域的心内膜下血流减少。

负荷超声心动图方案

活动平板

活动平板运动超声心动图试验的优点是活动平板应用广泛,并且这种形式的负荷试验已经积累了丰富的临床经验(补充数据见在线资料1)。常用的活动平板负荷试验方案是布鲁斯方案和修改版布鲁斯方案。后者增加了两次热身准备运动,每次持续3分钟,第一次速度1.7英里/小时,倾斜坡度为0%,第二次速度1.7英里/每小时,倾斜坡度为5%。

踏车

踏车运动超声心动图可采用直立踏车或特殊体位的半卧位踏车,后者要左侧倾斜卧位,以便于心尖成像。病人以持续的节奏蹬可增加负荷的踏板(图1)。负荷量逐级增加,同时采集图像。成功的踏车负荷试验要求病人配合以保持完成脚踏运动所需的正确的节奏与协调性。试验终止原因和异常负荷试验见图2。

多巴酚丁胺

观察心力衰竭病人的心肌对正性肌力药物的反应,采用的是5分钟阶段法,多巴酚丁胺剂量由 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 开始增加到 $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (图3)。为充分恢复心衰病人和服用 β 阻滞剂治疗的病人的心肌收缩储备,可将剂量增加到 $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。联合使用阿托品对于有神经精神症状病史、左室功能降低或体型较小的病人会发生并发症的比例较高⁹。评估可能患有严重主动脉瓣狭窄的病人,最大剂量一般为 $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$,再增加剂量会降低安全性而且很可能没有必要。多巴酚丁胺一般从 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 开始输注,每5-8分钟以 $2.5-5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的幅度增加,每次增加多巴酚丁胺的剂量后,间隔2-3分钟,再开始采集图像,以使血流动力学反应充分形成。

使用的药物有双嘧达莫($0.84\text{mg}/\text{kg}$ 6

或 10 分钟，或初始剂量 0.56mg/kg 用药 4 分钟，间隔 4 分钟，如为阴性反应，然后再 0.28mg/kg 2 分钟）、腺苷（输注 140mg/kg/min，4-6 分钟达到最大剂量 60mg）或类伽腺苷（0.4mg 10 秒钟），不再需要使用阿托品。

图像采集

超声图像采集方案要根据检查的目的和负荷方式选择（表 1 和表 2）。可评估的参数包括心室和瓣膜的功能、瓣膜和瓣膜下压力阶差、反流血流、左心和右心血流动力学指标如肺动脉收缩压、心室容积、B-线（也称作肺部超声彗星尾征，是血管外肺水肿的标志），以及心外膜冠脉血流储备。

无论采用活动平板或直立踏车试验，多数方案需要在试验结束后采集图像，一般限于心尖部、胸骨旁和/或肋下切面采集。由于室壁运动变化、跨瓣压差和肺动脉血流动力学改变会在恢复期很快恢复正常，运动后必须尽快采集图像。为进行图像采集，运动终止后使患者立即左侧卧位躺下，以便在 1-2 分钟内完成图像采集。然而，评价运动员或肥厚性心肌病患者的左室流出道压力阶差时，在其运动时或运动后即刻直立位获取图像更为合适，因为此类病人的心脏症状在这个体位时最常被观察到。

半卧位踏车试验的最重要优势是可在不同的运动负荷水平上随时采集图像，不需要运动后采集。病人仰卧位时，可以相对方便在多个角度采集不同等级负荷下的图像。直立踏车试验时，让病人身体前倾超过扶手或伸展手臂，多数情况下都可获得心尖部图像^{1,2}。因此在仰卧位运动负荷超声心动图检查中，可在试验过程中、负荷达峰值时和恢复早期采集图像²。

试验的解读

负荷超声心动图报告中应包括试验所采取的方案类型。在运动负荷和影响心肌收缩力的药物负荷下，心脏正常的反应包括所有节段心肌功能的增强和左室射血分数及心输出量的增加^{1,2}。如果发现新的或者加重的室壁运动异常，说明有心肌缺血，而原本

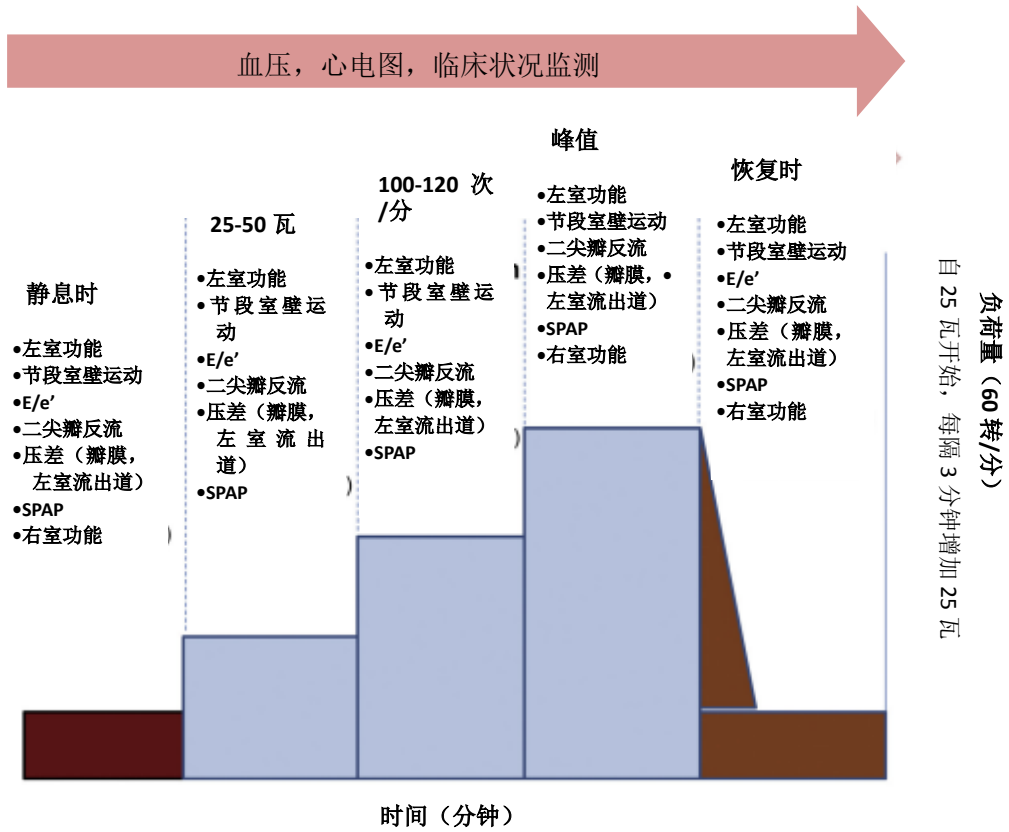
异常的局部心肌运动改善 ≥ 1 个级别时说明有存活心肌存在¹⁶。静息状态下没有局部心肌运动异常的病人，其心脏整体收缩储备即心脏射血分数增加至少 5%，血流储备也就是每搏量应增加至少 20%。结果中必须报告根据诊断需求要了解的任何心脏功能的改变（室壁运动的增强或减弱，射血分数 EF，应变率成像评估的整体纵向功能）、血流动力学参数的变化（每搏量，肺动脉收缩压 SPAP，E/e'，左室流出道压力阶差）以及瓣膜病变的严重程度（二尖瓣反流 MR 的增加或减少，主动脉瓣面积和压力阶差）。为了解心肌收缩和血流动力学的关系，也必须报告血压和心率。如采用血管扩张剂负荷试验，还应在报告中描述心肌存活及/或缺血情况以及冠脉血流储备的程度。

关键点

在负荷超声心动图实验室，可评估多种参数：心室功能，跨瓣压差和反流血流，左心或右心血流动力学包括肺动脉收缩压和心室容积。由于在负荷试验过程中不可能取得所有的参数，应该针对每个病人的具体情况，根据每个变量的重要性，优先考虑对诊断有潜在意义的变量。生理学特点决定了选择何种负荷方式以及选择感兴趣的关键超声心动变量。多数人可选择运动负荷方法。踏车运动负荷试验是获得运动中多普勒数据的最佳方法，但是病人对此方法的耐受度不如活动平板，除非病人曾接受过踏车肌肉训练。多巴酚丁胺是评价心脏收缩储备的优先替代方法（正如在评价扩张型心肌病和主动脉瓣狭窄伴左心功能低下时）。血管扩张剂应做为评价冠脉血流储备的首选方法，它可以对心肌病提供与预后相关的信息。

安全性

负荷超声心动图是评价疑似或已知冠心病病人的非常安全的诊断方法⁸。但对于非缺血性心脏病的病人，目前仅能得到有限的或间接的有关安全性评价的数据^{8,17,18}。因此需要开展进一步的研究和注册监管机制，以建立对此类心脏病病人采用不同负荷方法的安全性资料。

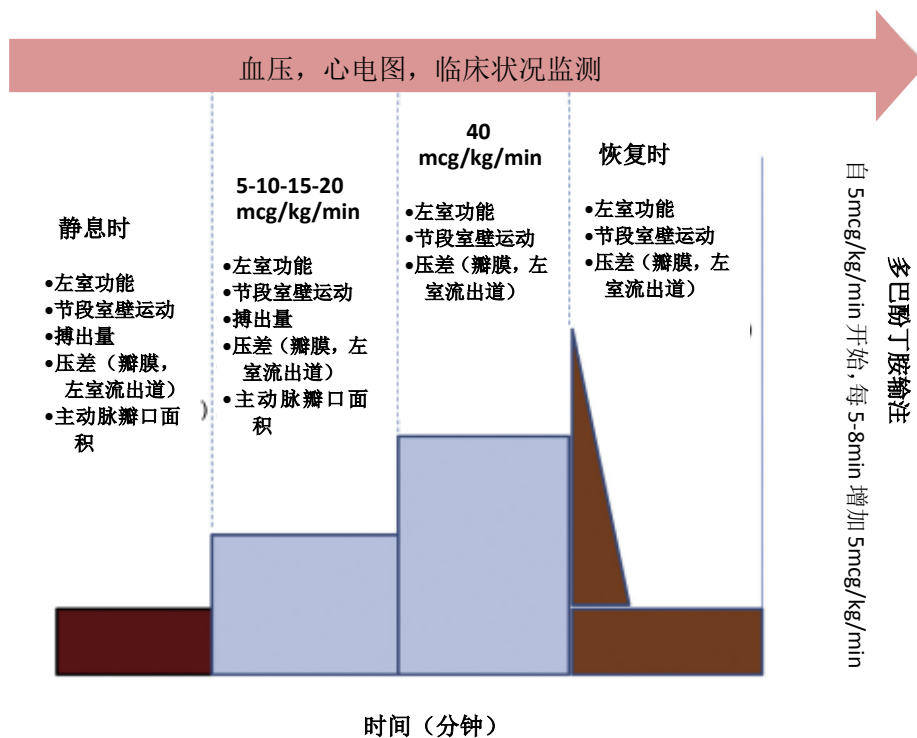


连续运动直到出现症状或任何血流动力学改变或明显的心电图改变

图 1 运动超声心动图方案以及在每个运动级别可评估的参数。bpm: 次/每分钟; E/e': 舒张早期二尖瓣血流速度与舒张早期二尖瓣环组织多普勒运动速度的比值; SPAP: 肺动脉收缩压; 此方案主动脉瓣和二尖瓣均适用。

试验诊断终止标准	试验停止的原因	试验异常 (≥1 个标准)
<ul style="list-style-type: none"> • 达到最大剂量/负荷 • 达到目标心率 • 心电图明显阳性改变 • 超声明显阳性改变 • 严重胸痛 	<ul style="list-style-type: none"> • 不能忍受的症状 • 肌肉疲劳 • 高血压 (220/120mmHg) • 症状性低血压 (血压降低>40mmHg) • 心律失常 (室上速、房颤、频发复杂的室性异位节律) 	<ul style="list-style-type: none"> • 症状: 心绞痛, 呼吸困难, 头晕, 晕厥或近似晕厥, 低负荷量时即疲劳 • 心肌缺血 • ST 段压低 ≥2mm (与基线水平相比) • 节段性室壁运动异常新发或恶化 • 心律失常 (非持续性的和室上速) • 特殊的目标表现*

图 2 试验诊断终止标准、试验停止原因、负荷试验异常的定义。星号表示与预后较差的特定人群 (如>50mmHg 的心室内梗阻) 临界值相关的具体的目标表现。



每次增加剂量后, 应间隔 2-3 分钟后采集图像, 以确保血流动力学的稳定

图 3 多巴酚丁胺负荷超声心动图试验方案。低流量低跨瓣压差主动脉瓣狭窄和低左室 EF 值的病人推荐使用低剂量试验。应用 β 阻滞剂的心衰病人, 在没用阿托品的情况下, 多巴酚丁胺使用剂量最高可为 40 mg/kg/min。此方案主动脉瓣和二尖瓣均适用。

舒张期负荷超声心动图

气短、活动后疲劳和运动能力差等心脏舒张功能不全症状的重要性已经被越来越多的意识到。目前认为 40% 临床心衰的病人主要是舒张功能不全所致^{19,20}。

舒张期负荷超声心动图一般是指针对患有无法解释的呼吸困难或亚临床舒张功能不全(如糖尿病性心肌病, 高血压)的病人, 采用运动多普勒超声心动图检测受损左心室的舒张功能储备及其所致的左室充盈压增加²¹⁻²³。但是, 其主要价值在于评价 LVEF 正常的和静息时临界舒张功能异常的疑似心力衰竭病人。图 4 总结了临床实践中应何时考虑应用舒张期负荷超声心动图。图 5 和图 6 举例说明了舒张期负荷试验的结果。

舒张期负荷超声心动图试验推荐采用卧位踏车运动, 因为可以在运动过程中采集图像并可非侵入性评估运动时的舒张功能

储备。活动平板运动负荷可作为备选方案, 因为运动后舒张功能异常可能会持续一段时间。被动抬腿带来的预负荷增加也可作为非运动方法的备选方案, 因为这种方法可为识别患有运动诱发的左室充盈压增加和运动能力较低的病人提供额外信息。

舒张期负荷超声心动图方案可作为一个独立的试验, 或可作为评价节段室壁运动异常时的补充试验。在基线水平、低运动负荷水平及恢复期时记录二尖瓣 E 峰、A 峰、E/A (脉冲多普勒取样容积 1-2mm, 放置于二尖瓣瓣尖)、e' (脉冲组织多普勒取样容积 5-10mm, 放置于二尖瓣环的室间隔侧或侧壁侧, 调节增益或滤波使 Nyquist 极限为 15-20cm/s)、E/e' 以及肺动脉收缩压 SPAP。通常在心率为 100-110 次/分时记录 E 峰和 e' 值, 此时 E 峰和 A 峰尚未融合。尽管证据不多, 仍可在恢复期进行运动后评价, 尤其在低负荷水平运动中出现心率突然增加时¹⁹。在心

表 2 与临床意义、预后结局或有限的治疗反应有关的负荷超声心动图临界值

参数	临界值
心室内梗阻	左室流出道压力阶差>50mmHg
收缩储备不足	扩张型心肌病 Δ WMSI<0.25 (DSE, ESE) 双室起搏病人和心衰病人 Δ LV EF<7.5% (DSE, ESE) 原发性二尖瓣和主动脉瓣反流病人 Δ LV EF<4-5% (ESE) 原发性二尖瓣反流病人 Δ 整体纵向应变<2%(ESE)
血流储备不足	Δ 搏出量<20% (DSE)
动态变化的二尖瓣反流	二尖瓣反流病人的 Δ EROA \geq 10-13mm ² (ESE)
肺动脉收缩压	SPAP \geq 60mmHg (ESE)
张力有限的瓣膜/固定的瓣膜狭窄	二尖瓣狭窄的平均跨瓣压差 >15mmHg (ESE) >18mmHg (DSE) 主动脉瓣狭窄的平均跨瓣压差 Δ MPG>18-20mmHg (ESE)
人工瓣膜功能障碍/不匹配	二尖瓣人工瓣平均跨瓣压差 >10mmHg (ESE 或 DSE) 主动脉瓣人工瓣平均跨瓣压差 >20mmHg (ESE 或 DSE)
二尖瓣修复后的功能性二尖瓣狭窄	Δ 平均跨瓣压差>7mmHg
右心室功能不全	原发性二尖瓣反流病人 TAPSE<19mm (ESE)
B 线增多	>5 (28 个节段胸部扫查) (ESE)
冠脉血流储备 (CFR) 降低	CFR<2.0 (VSE)

Δ : 静息时到峰值负荷时的变化; DSE: 多巴酚丁胺负荷超声心动图; EROA: 有效反流瓣口面积; ESE: 运动负荷超声心动图; SPAP: 肺动脉收缩压; TAPSE: 三尖瓣瓣环收缩期位移; WMSI: 室壁运动积分指数; VSE: 血管扩张剂负荷超声心动图

尖四腔切面采集图像, 应记录5-10个心动周期。对于无法运动的病人, 应在其被动抬腿时评估舒张期功能。使病人的大腿被动抬高3分钟²⁴, 记录与上文相同的多普勒超声参数。采用超声心动图E/e'值作为静息状态下非侵入性评估左室充盈压的局限性也适用于舒张期负荷超声心动图。

解读与血流动力学的相关性

中年健康受试者中, E/e'比值在运动时不会发生明显变化, 因为二尖瓣血流速度和瓣环运动速度会成比例增加²⁵⁻²⁸, 这是运动受试者正常的舒张反应。相反, 如果运动时E/e'比值及/或肺动脉收缩压SPAP增加, 则表明需通过侵入性检查获得的左室舒张末压也同时增加²²。

如果在静息及运动状态下, 室间隔侧

E/e'值均<10, 三尖瓣反流 (TR) 峰值速度均<2.8m/s, 则说明舒张期运动负荷超声心动图结果是完全正常的²⁹。当基础状态下平均E/e'值>14, 室间隔侧e'速度<7cm/s, 这个结果就是异常的^{21,22,25-28}。运动时三尖瓣反流 (TR) 峰值速度>3.1m/s, 一般说明试验结果反应是异常的, 但受过有氧训练的运动员通常可有更高的反流压差³⁰。另外, 静息和运动时的肺动脉收缩压SPAP会随年龄的增长而增加²⁷, 因此试验时应同时考虑达到的负荷量和病人的年龄。有研究发现测量运动时的肺动脉收缩压有助于评估运动时的舒张期充盈压^{27,28}。研究表明, 肺动脉收缩压的正常上限在静息时为<35mmHg, 运动时为<43mmHg³¹。运动时室间隔侧E/e'>13, 心肌纵向舒张运动速度变化幅度较小, 以及诱发性肺动脉高压 (肺动脉收缩压 \geq 50mmHg)

均表明舒张功能不良²⁸⁻³³。

被动抬腿试验可诱使心肌松弛异常病人的二尖瓣口流入血流、瓣环运动速度发生不一致的变化²⁴。心肌异常松弛以及静息时 $E/e' < 15$ 运动后 $E/e' > 15$ 的病人，被称为“不稳定”的心肌松弛异常；与保持 $E/e' < 15$ 的病人相比，这种不稳定心肌松弛异常的病人更为年老、多为老年女性、舒张储备和运动能力更低。另外，被动抬腿引起的 e' 值变化与运动时舒张期储备指数显著相关²⁴。

由于 e' 速度与等容舒张期时间常数（ τ ）呈负相关¹⁻³，并且多巴酚丁胺可增强左室松弛和舒张早期弹性反冲，因此可将多巴酚丁胺试验中 e' 值的增加作为心肌纵向舒张功能储备的一个指标³⁴。值得注意的是，多巴酚丁胺试验中左室充盈的持续受限与缺血性心肌病较差的长期预后有关³⁵。

对治疗的影响

对LVEF正常的可疑心衰病人，结合 E/e' 值（估测左室充盈压）的增加，诊断心脏舒张储备受损，可有益于指导治疗和疗效监测。

关键点

对伴有呼吸困难且LVEF正常的疑似心衰的病人，运动引起的 E/e' 值变化有助于识别受损的左室舒张功能储备及其导致的左室充盈压增加。运动多普勒超声心动图对于评估有症状但静息时超声舒张功能正常或不确定的病人是有帮助的。

肥厚型心肌病

肥厚型心肌病是一种具有多种不同表型表达的异质性遗传性心脏病。有些病人无症状，有些病人则表现为心力衰竭，还有些病人可发生猝死³⁶。病情进展常因舒张功能减退、二尖瓣反流和左室流出道梗阻等所致³⁷。

运动负荷超声心动图检查是安全的，并通常用来评价诱发的左室流出道梗阻，尤其是针对那些症状不明确的病人，旨在调整治疗程序之前确定心脏功能耐力，并对每个病人进行危险分层³⁸（图7）。在ESC的指南中，

运动负荷超声心动图被推荐用于有症状的病人，条件是：床旁简单试验不能诱发左室流出道LVOT压力 $\geq 50\text{mmHg}$ ，在ACC/AHA指南中被定为IIa级且证据水平B的病人³⁷。餐后进行负荷超声检查的负荷梯度要高于空腹状态下，预先给予 β 阻滞剂可减少运动性左室流出道梗阻的发生及其严重程度³⁹。

大约有1/3的病人在静息时有导致左室流出道梗阻的收缩期二尖瓣前移现象，同时还有1/3的病人表现为隐匿性梗阻，仅在心脏负荷（站立、做Valsalva动作、硝酸酯类药物后、以及运动）和左室收缩发生变化时才表现出来⁴⁰⁻⁴³。值得注意的是，不推荐多巴酚丁胺药物作为普通常规激发药物，因为该药物作用并非生理性的，耐受性差，甚至可使正常受试者发生流出道梗阻⁴⁴。然而，在手术室内可常规应用多巴酚丁胺和异丙肾上腺素，在心脏旁路手术术前和术后对二尖瓣前叶与室间隔的距离进行评估，并对心肌部分切除术和二尖瓣外科手术管理（可能需要折叠瓣叶）提供指导。而亚硝酸戊酯通常可能不会复制运动引发的压力梯度变化⁴⁵。

运动负荷超声心动图试验可在直立位、坐位或半卧位下完成。在运动时和恢复早期，当负荷开始减低时评估超声心动图参数。对于症状不确定的病人，如果运动负荷不能诱发左室流出道压力阶差，应该考虑观察运动后直立位的左室流出道压力阶差。运动后直立位可以明显降低前负荷。另外也可以考虑观察餐后运动的直立位压力阶差^{14,46}。对于服用 β 受体阻滞剂的病人，进行负荷试验前不应停止用药。

负荷试验进行过程中，尤其是在半卧位运动负荷试验时，应记录如下参数：血压、症状、心率、心电图变化、左室流出道梗阻、左室收缩/舒张（ E/e' ）功能、二尖瓣反流以及肺动脉收缩压（图8-10）。运动后主要记录左室流出道梗阻情况、肺动脉收缩压和舒张期参数。一定要注意区别左室流出道血流压力阶差和二尖瓣反流血流的压差。试验过程中如果发生运动能力有限、运动时血压异常（低血压或血压变化反应迟钝）、显著的ST段压低、室壁运动异常、冠脉储备差（潘生丁试验时）¹²、运动时左室流出道压力

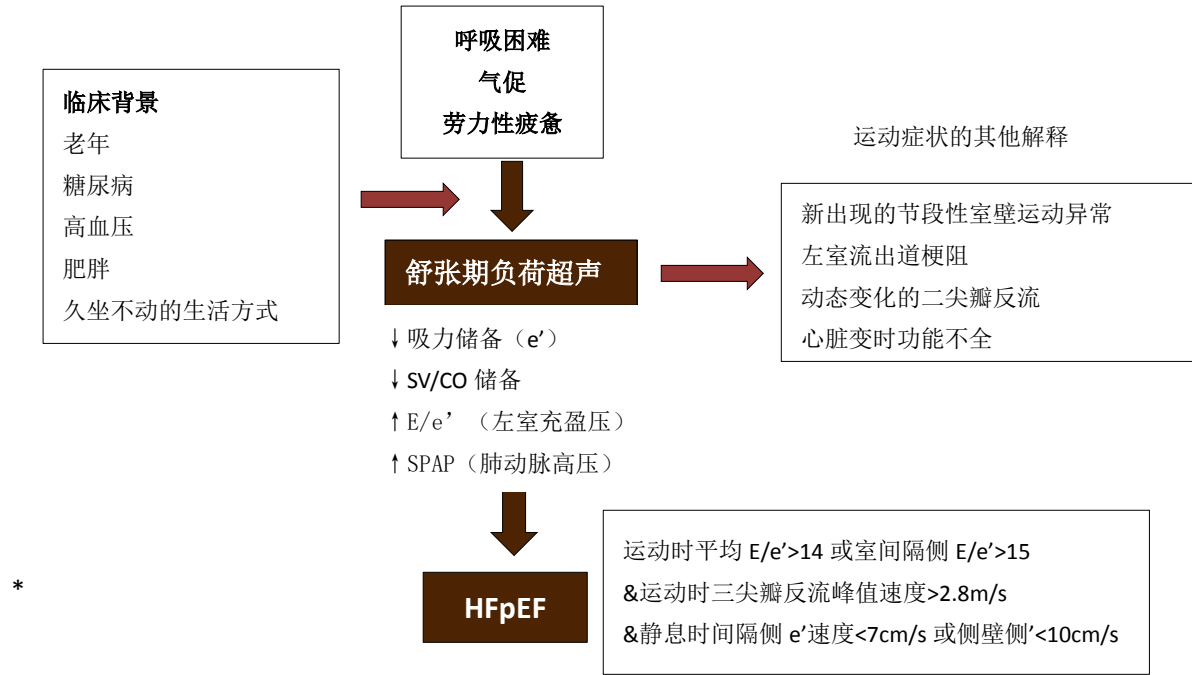


图 4 舒张期负荷超声心动图对呼吸困难、气短和活动后疲劳的评估。*为诊断左室 EF 正常的心力衰竭的标准。CO：心输出量；SV：搏出量；E：舒张早期二尖瓣口血流速度； e' ：组织多普勒舒张早期二尖瓣环运动速度；SPAP：肺动脉收缩压；HFpEF：射血分数正常的心力衰竭

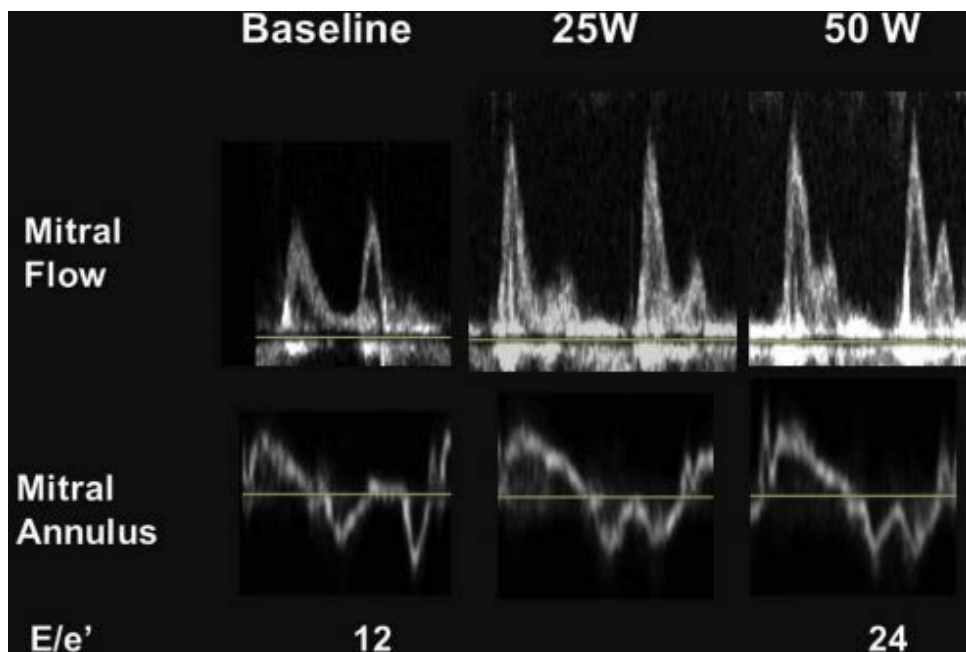


图 5 静息时、卧位踏车时和恢复期的二尖瓣血流和瓣环运动速度（71 岁男性，有活动后呼吸困难症状）。在基础状态下，二尖瓣血流频谱提示心肌松弛异常，但 E/e' 在正常范围【12】。但在踏车 5 分钟后，二尖瓣血流频谱发生了巨大的变化，从正常变为限制性生理改变， E/e' 明显增加。 e' 为间隔侧的组织多普勒速度。Baseline：基础状态。Mitral Flow：二尖瓣血流； Mitral Annulus：二尖瓣瓣环

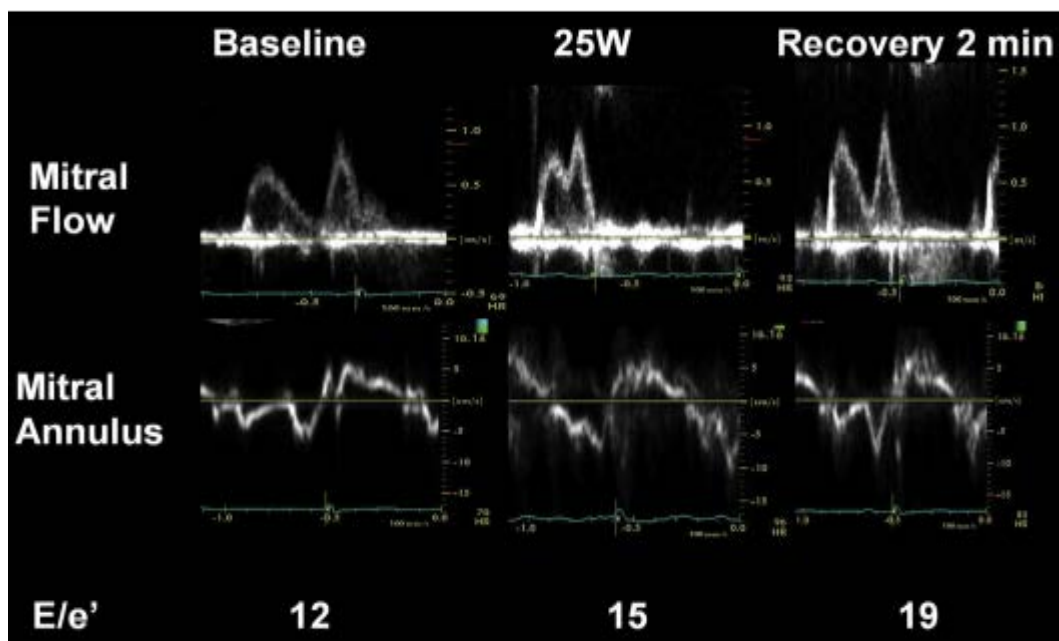


图 6 静息时、卧位踏车时和恢复期的二尖瓣血流和瓣环运动速度（56 岁女性，有高血压和活动后呼吸困难症状）。由于轻度运动后即发生快速心律失常，因此无法测量 50 瓦的负荷运动时的 E/e'。注意即使在停止运动后 E/e' 也明显增加，并且显著高于静息和运动时。Baseline: 基础状态; Mitral Flow: 二尖瓣血流; Mitral Annulus: 二尖瓣瓣环; Recovery: 恢复期

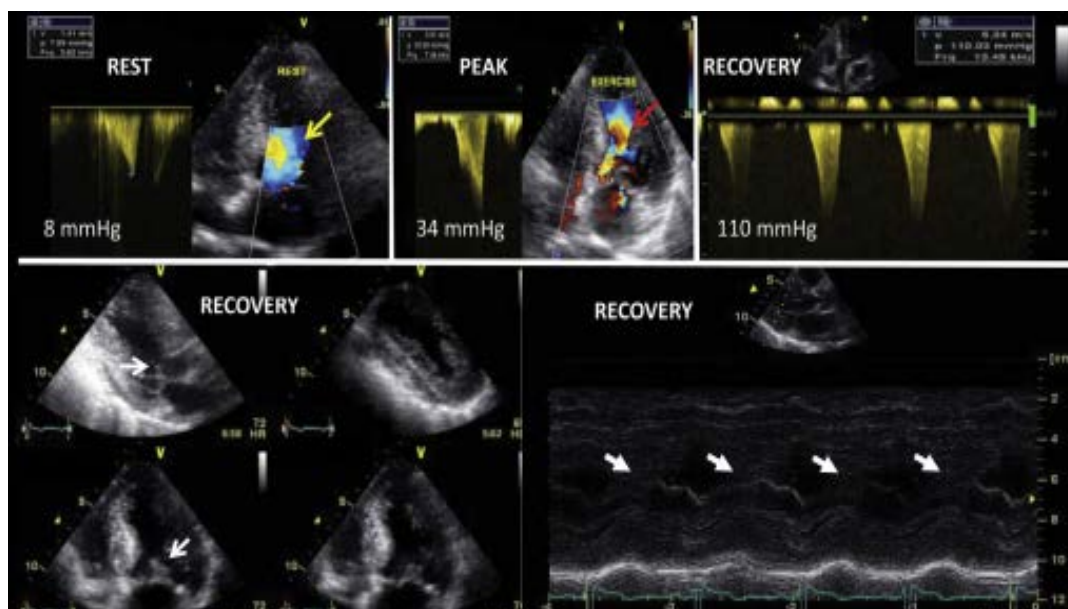


图 7 运动超声心动图试验期间一位肥厚型心肌病呼吸困难患者的动态心室内梗阻示例。图上方示左室流出道血流速度和压差增加，血流加速（红色箭头），注意静息时为层流（黄色箭头），注意由于运动后静脉回流减少，心室内压力阶差增加更大。图下方示二维（左图）和 M 型（右图）超声下二尖瓣前叶收缩期的运动（白色箭头）。REST: 静息; PEAK: 峰值; RECOVERY: 恢复

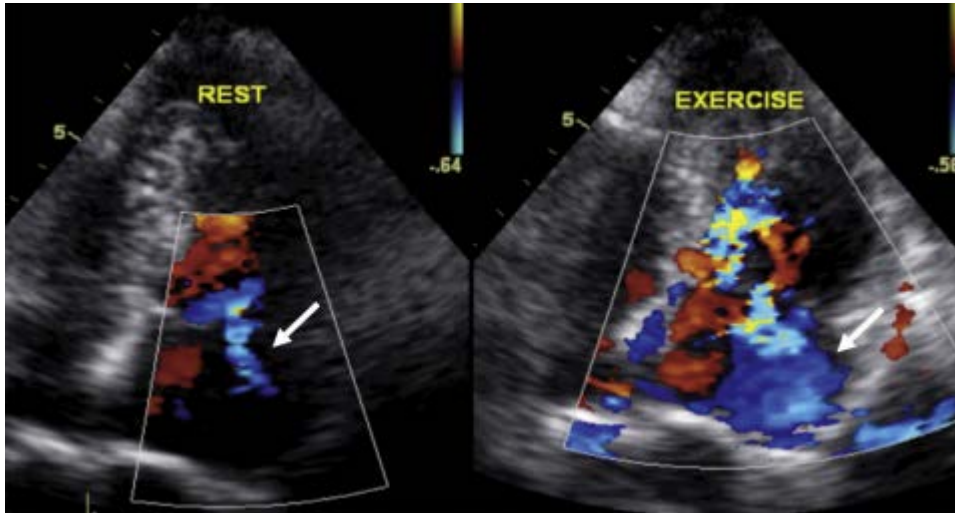


图 8 运动超声心动图试验时在肥厚型心肌病患者二尖瓣反流显著增加（静息时轻度，运动时重度）。REST：静息；EXERCISE：运动

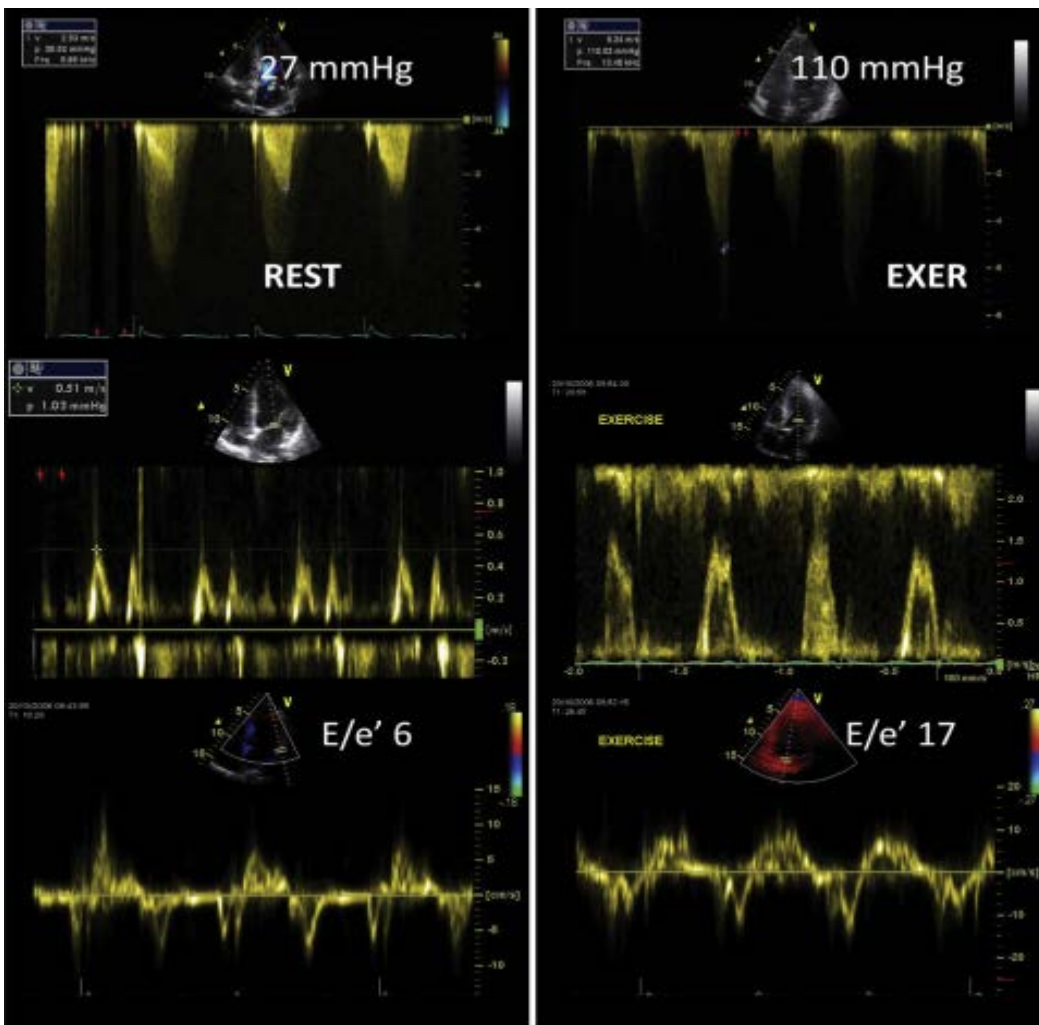


图 9 一名呼吸困难的肥厚型梗阻性心肌病患者的运动超声心动图。运动时，左室流出道梗阻动态性增加（上图），左室充盈压（ E/e' ）也增加（下图）。REST：静息；EXER：运动

差 $>50\text{mmHg}$ ，以及心脏收缩储备增加不明显，则表明预后较差^{37,38,47-49}。二尖瓣反流的动态增加多与收缩期二尖瓣前叶前移有关。运动期间如出现 e' 变化迟缓(无舒张期储备)、 E/e' 比值增加和肺动脉高压则表明受试者运动耐力较差^{50,51}。左室功能的二维应变成像可在心率为 $100-120$ 次/分时进行⁵²⁻⁵⁴，可更敏感地识别心肌本身功能的细微变化。心脏整体纵向应变增加不明显(即收缩储备受限)则支持诊断为肥厚性心肌病而非运动员心脏⁵⁵。有趣的是，有些患者运动期间会出现左室流出道梗阻反常性降低，这种情况与良好预后相关，并提示呼吸困难可能另有原因⁵⁶。

对治疗的影响

鉴别左室流出道梗阻(如果压力阶差 $\geq 50\text{mmHg}$ 则提示显著血流动力学改变)对于症状管理和个人危险评估非常重要。静息时左室流出道梗阻可中等程度增加肥厚性

心肌病病人的总死亡率和心源性猝死发生率。对于有症状的左室流出道严重梗阻(压力阶差 $\geq 50\text{mmHg}$)的病人，即使已采用了最佳药物治疗方案，可能还需要外科心肌切除术合并或不合并二尖瓣手术或室间隔酒精消融术^{36,57}。运动负荷超声心动图试验还可用于监测 β 受体阻滞剂的疗效。

关键点

运动负荷超声心动图试验是评价肥厚性心肌病病人的病情并监测其对治疗反应情况的重要且有价值的工具。评价动态的左室流出道梗阻(压力阶差 $\geq 50\text{mmHg}$)方便快捷。运动时血压异常、收缩或舒张储备不足以及二尖瓣反流加重与患者运动能力和预后较差有关。静息或Valsalva动作时如左室流出道压力 $>50\text{mmHg}$ ，则提示不进行负荷超声心动图试验。

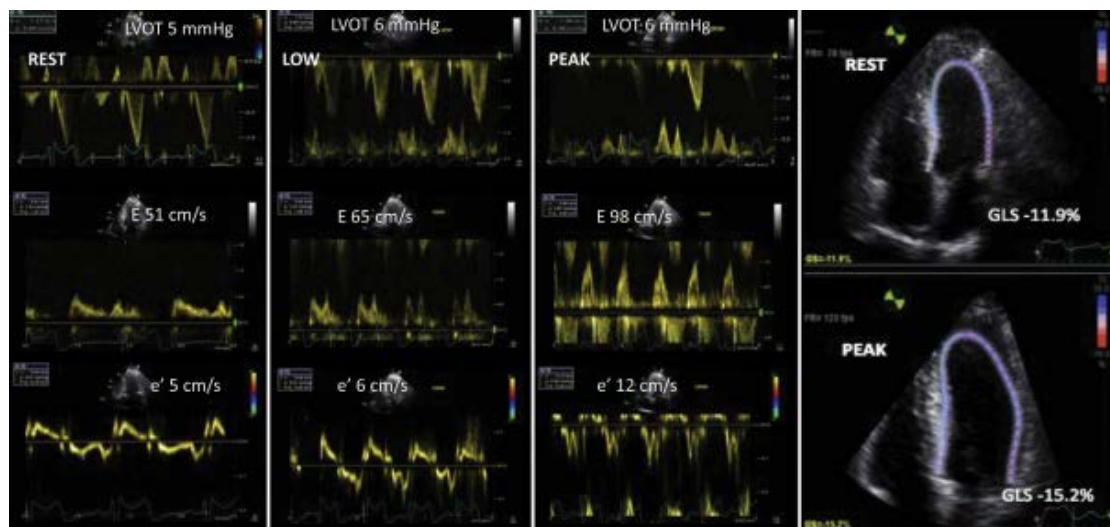


图 10 一名同时患有肥厚性心肌病和慢阻肺症状表现为呼吸困难的病人的运动超声心动图。提示存在收缩期储备(整体纵向应变 GLS 增加)和舒张期储备(e' 增加)， E/e' (左室充盈压)没有明显增加，说明症状主要是由肺部疾病引起。REST: 静息时; LOW: 低; PEAK: 峰值

左室收缩功能降低的心力衰竭和非缺血性心肌病

非缺血性心肌病较常见于心力衰竭病人，并与高死亡率有关⁵⁸。这些病人血液中

儿茶酚胺水平升高，并伴 β 受体密度及表达降低，这与其对 β 受体阻断剂的反应较差、预后不良有关^[59]。研究表明，心肌对外源性儿茶酚胺的收缩反应具有重要的预后意义⁶⁰。

在心衰早期，静息时LVEF仍然正常时，

心脏收缩储备不足可用于识别早期的、临床前的、心肌损伤。这种反应可用于检测化疗引起的早期心脏毒性、地中海贫血、高血压和糖尿病导致的心肌病⁶¹⁻⁶⁵。在非缺血性心肌病病情明显时，采用负荷超声心动图评估残余存活心肌的收缩储备可帮助鉴别缺血性与非缺血性疾病，从而进行结局评估，并协助制定临床决策⁶⁶。

虽然多巴酚丁胺药物方案更为常用，也可采用运动负荷方案。一些包括了从低剂量(10 mg/kg/min)到高剂量(40 mg/kg/min)的多巴酚丁胺治疗方案，已经用来评价心脏收缩储备，以及左室容积和EF值的变化。然而，尚未针对多巴酚丁胺试验用于评价非缺血

性心肌病病人的最佳方案达成共识。在非缺血性心肌病病人的应用中，与低剂量多巴酚丁胺相比，高剂量的多巴酚丁胺的优势之一是更易激发收缩反应，特别是如果此类病人正在服用 β 受体阻滞剂，因此降低了发生假阴性结果的机率。但是，高剂量多巴酚丁胺也更易引起显著的心律失常^{67,68}。

此外，运动负荷方案也可用于此类病人，有时需要在每个运动级别保持更长的时间，以获得更多的数据，包括收缩和舒张期储备、肺动脉收缩压、动态的二尖瓣反流、以及肺部超声的B线(图11)。B线或肺部彗星尾征是垂直起源于胸膜线，激光样离散至屏幕底部无衰减的高回声影，随呼吸同步运动。

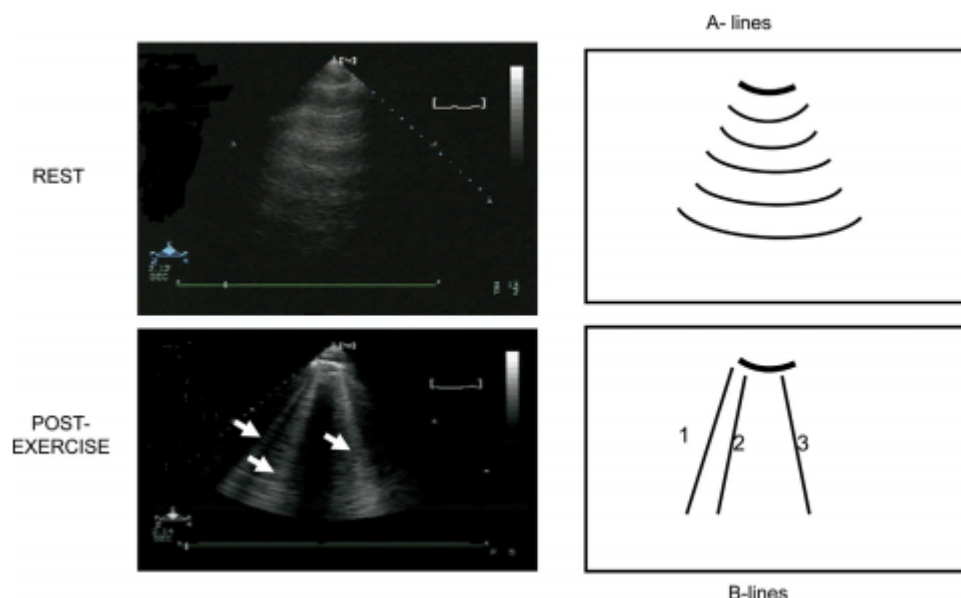


图 11 肺部超声(右侧第三肋间图像)，静息时(左上图)和运动后即刻(左下图)。右上图为静息时正常的水平平行的 A 线示意图，右下图为运动后发自胸膜线后的三条垂直 B 线示意图(实际图见左图箭头示)。B 线(也称为肺超声彗星尾征，ULC)的运动诱发反应了血管外肺水肿的急性增加。ULC 的出现经常与升高的 PCWP(肺毛细血管楔压)和/或降低的 EF 有关。REST: 静息时; POST-EXERCISE: 运动后; A-lines: A 线; B-lines: B 线

双嘧达莫(潘生丁)很少用于评价收缩储备，但对接受 β 受体阻滞剂治疗的病人可能有用，并与较少的心律失常有关⁶⁸。

无论LVEF正常还是降低，心肌收缩储备不足常与冠脉血流储备降低有关^{69,70}，这是潜在的左室收缩功能障碍和亚临床心肌病的标志。

对扩张型非缺血性心肌病病人进行多巴酚丁胺负荷试验时，输注多巴酚丁胺期间，

室壁运动评分和左室EF有显著改善的病人有较高的生存率，也较少因心衰住院⁷¹，并在随访中发现LVEF改善⁷²。此外，多巴酚丁胺可替代运动负荷用于心衰且行动不便的病人⁷³。正性心肌收缩储备较好的病人对 β 阻滞剂的反应更好^{73,74}。良好的心肌收缩储备与较低的心脏移植需求相关^{75,76}，并与间质纤维化和心肌瘢痕化的程度呈负相关⁷⁷。这些研究结果拓展了特异性心肌病的病因学，包括围产期心肌病和HIV相关性心肌病，

这些病人具有的正性心肌收缩储备与后续随访中的左室功能恢复及较好的结局有关⁷⁸。如果多巴酚丁胺试验的目的为判断左室心肌收缩储备而非心肌缺血，不应使用阿托品。对于非缺血性心肌病病人，在潘生丁试验时出现冠脉血流储备不足或心肌收缩储备减少，也是预后不良的标志^{79,80}。

无论是LVEF正常还是降低，肺部超声B线（彗星尾征）的出现和数量可能与估测的左室充盈压及出现间质性肺水肿有关⁸¹⁻⁸³。在运动负荷试验中显示肺部B线似乎是显示劳累性呼吸困难与肺淤血有关的一个可行的方法⁸⁴。

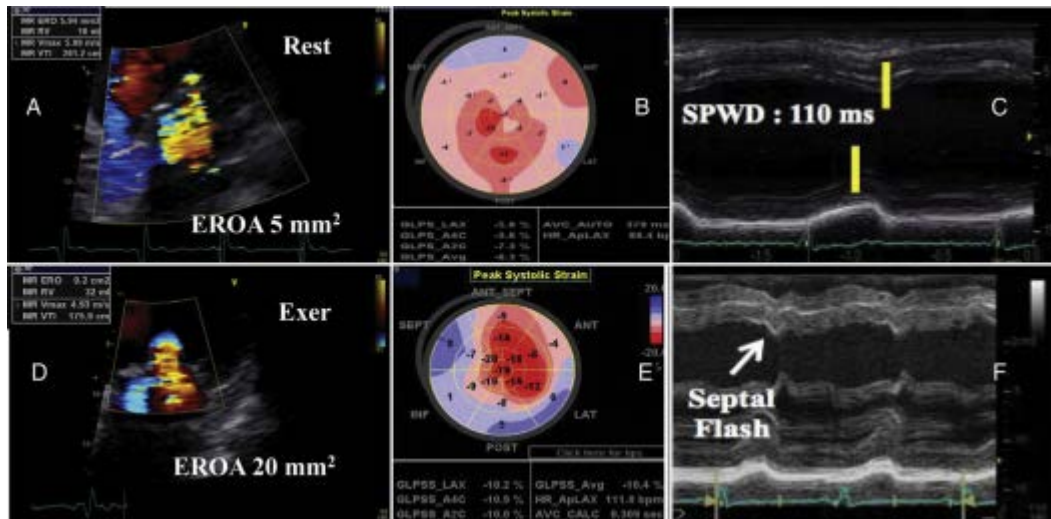


图 12 一名运动能力有限的原发性心肌病患者的运动超声心动图。A-C 为静息时，D-F 为运动时。从静息到运动，二尖瓣反流严重程度增加（A 和 D）、左室不同步增加（B-F）。运动时二尖瓣有效反流口面积增加（A 和 D）。（B 和 E）牛眼图为左室纵向峰值收缩应变。从静息到运动，整体纵向应变增加（-6.3%到-10.4%）说明有收缩储备。运动时，下侧壁和前间隔运动的明显不同步（节段应变颜色从橘黄色变为蓝色）。（C 和 F）M 型超声可见运动时室间隔闪动（等容收缩期室间隔快速内向运动）。SPWD: 间隔与后壁运动延迟。EROA: 有效返流口面积。Rest: 静息时；Exer: 运动；Septal flash: 室间隔闪动

非缺血性心肌病与缺血性心肌病的鉴别

由于非缺血性心肌病病人会有频发的胸痛和心电图心肌梗塞的表现，鉴别非缺血性心肌病与缺血性心肌病可能是一个挑战。此外，对于有心脏明显扩大、EF很低和广泛严重的室壁运动异常的病人，用负荷超声心动图鉴别非缺血性心肌病和缺血性心肌病也许不可能。必须强调的是，对于这样的病人，只有冠脉造影或有可能区分两者的病因。然而，有研究表明，缺血性心肌病的病人更有可能在多巴酚丁胺峰值剂量时出现>6个节段的心肌运动失能，而在低剂量时节段室壁运动改善较少，较多出现双相反应（低剂量时室壁运动有所改善，然后在高剂量时又恶化）^{85,86}。一项有关左室纵向功能（长轴M型，室间隔侧、侧壁和后壁的脉冲组织多普勒）的负荷超声试验研究发现，左室纵向

功能判断缺血性心肌病的敏感度和特异度高于常规室壁运动评分，特别是在伴有左束支传导阻滞时⁸⁷。

心脏再同步化治疗

多项研究⁸⁸⁻⁹⁷表明，低剂量多巴酚丁胺负荷试验得出的正性心肌收缩储备的存在与再同步化治疗后心室收缩功能的改善直接相关。在多巴酚丁胺输注过程中，左室EF值增加 $\geq 7.5\%$ 是发现对左室再同步化治疗有效的病人的指标⁸⁸。此外，如果左室起搏电极置于无收缩储备的心肌区域（即瘢痕心肌），病人更有可能对心脏再同步治疗无效⁹⁶。与不同步相关的超声心动图力学参数如室间隔提前收缩（septal flash）相比，多巴酚丁胺试验期间的正性收缩储备对心肌运动同步性也具有递增但较低的预测能力（图

12) 97-101。同步化疗效的程度（多巴酚丁胺输注过程中EF的改善程度）与具有正性收缩储备的心肌节段数量直接相关^{96,97}。

治疗效果

β 受体阻滞剂是治疗心衰病人的重要选择^{78,102}。关于多巴酚丁胺试验在判断 β 受体阻滞剂在心衰病人的治疗效果中作用的研究数据已经开始发布^{103,104}。这些结果均表明具有正性心肌收缩储备的病人，不仅其左室整体功能和EF值有明显改善的趋势，并且对 β 受体阻滞剂也有更好的疗效。因此，与无正性心肌储备的病人相比，对于具有正性心肌储备的病人， β 受体阻滞剂可以改善其左室局部和整体功能^{103,104}。非缺血性心肌病病人的左室局部和整体功能的改善比缺血性心肌病病人更明显。因此，对于非缺血性心肌病患者，如果具有良好的正性心肌收缩储备，预示对 β 受体阻滞剂治疗有效。

关键点

负荷超声心动图有助于识别心衰病人的呼吸困难和临床恶化的原因，并进行个人危险分层，并且在指导和监测疗效方面也显示了一定的前景。心肌收缩储备的缺失是预后的重要决定因素，并且是心脏再同步化疗的潜在标记指标。

原发性瓣膜病

原发性瓣膜病进行负荷超声心动图试验的临床适应征可分为以下三类：无症状的严重瓣膜病，有症状的非严重瓣膜病，低流量的瓣膜病¹⁰⁵⁻¹⁰⁷。在所有情况下，负荷超声心动图试验用于瓣膜病的目的就是找出需要干预的病人，即那些患有严重瓣膜病及有症状、左室收缩功能异常、或伴其他血流动力学异常的病人（图13）^{108,109}。因此，对于无症状的严重瓣膜病病人，负荷超声试验的主要目的是诱发病状，否则会因静坐、缺乏体力活动导致无法了解病情。此外，也可发现严重瓣膜病变引起的血流动力学异常，如运动诱发的低血压和心律失常。对于有症状的非严重瓣膜病病人，负荷超声试验的主

要目的是判断瓣膜病变是否真正严重，即根据负荷引发的变化和潜在的血流动力学异常判断其严重程度。对于低血流量瓣膜病，负荷超声试验的目的是根据负荷状态下严重程度参数的血流依赖性变化，确定瓣膜病变是否严重程度¹¹⁰。

二尖瓣反流

二尖瓣反流的严重程度具有动态特点，取决于心脏负荷，或随运动增加¹¹¹。有研究报道二尖瓣反流在消耗体力时会增加，且与病因无关¹¹²⁻¹¹⁶。进行负荷超声心动图试验时，如采用活动平板时应该在基础状态和运动后即刻采集图像；如采用卧位踏车时应在基础状态下、低负荷时和峰值负荷时采集图像。不能用多巴酚丁胺替代运动来评价二尖瓣反流的动态变化，因为多巴酚丁胺对二尖瓣反流严重程度的影响是非生理性的。有一种情况例外，即如果怀疑无法完成运动负荷试验的病人出现诱发性心肌缺血时，可以应用多巴酚丁胺负荷，这是因为缺血有可能是二尖瓣反流的机制¹⁰⁵。

原发性二尖瓣反流

对于原发性二尖瓣反流患者，运动超声心动图检查可引发病状，并对评价肺动脉收缩压反应和危险分层有作用^{108,109}。虽然证据较少，但对于至少患中度二尖瓣反流的有症状患者进行负荷试验是合理的。二尖瓣反流严重程度增加（ ≥ 1 个级别）、动力性肺动脉高压（肺动脉收缩压 ≥ 60 mmHg）、心肌收缩储备丧失（EF增加 $< 5\%$ 或整体纵向应变增量 $< 2\%$ ）（图14）¹²⁴⁻¹²⁹、以及右室收缩功能受限（依据三尖瓣环收缩期位移，TAPSE < 18 mm）¹²³等均为预示预后不良的超声参数。心肌收缩储备的缺乏提示左室EF值降低及进行医学管理的病人随访时会出现症状，也提示经手术治疗的病人会出现左室收缩功能不全¹²⁴⁻¹²⁹。

如果静息时二尖瓣反流不严重，评价反流程度应包括以下内容的的数据：彩色多普勒方法（近端等速表面积法PISA和过反流口宽度方法线下脱机定量）、连续波多普勒PISA

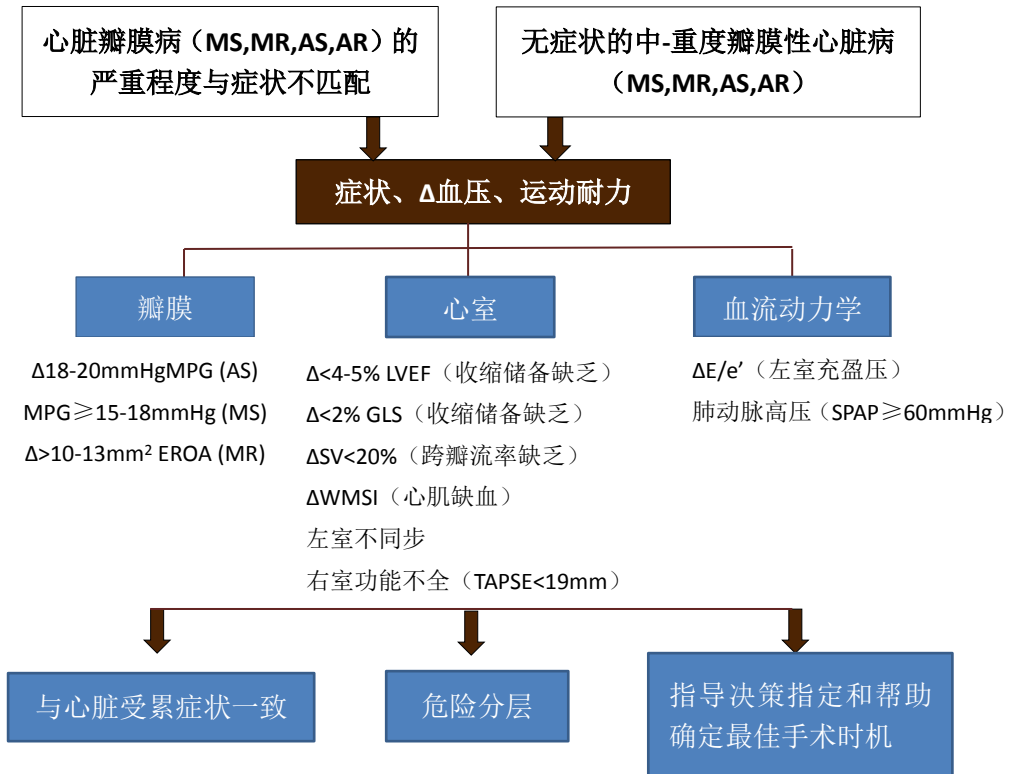


图 13 运动超声心动图在心脏瓣膜病中的应用。检查了与心脏瓣膜病后果有关的三项内容，并可进行危险分层。 Δ ：从静息到峰值运动的变化；AR：主动脉瓣反流；AS：主动脉瓣狭窄；EROA：有效反流口面积；GLS：整体纵向应变；LVEF：左室射血分数；MPG：平均跨瓣压差；MR：二尖瓣反流；MS：二尖瓣狭窄；SPAP：肺动脉收缩压；SV：搏出量；TAPSE：三尖瓣瓣环收缩期位移；WMSI：室壁运动积分指数。

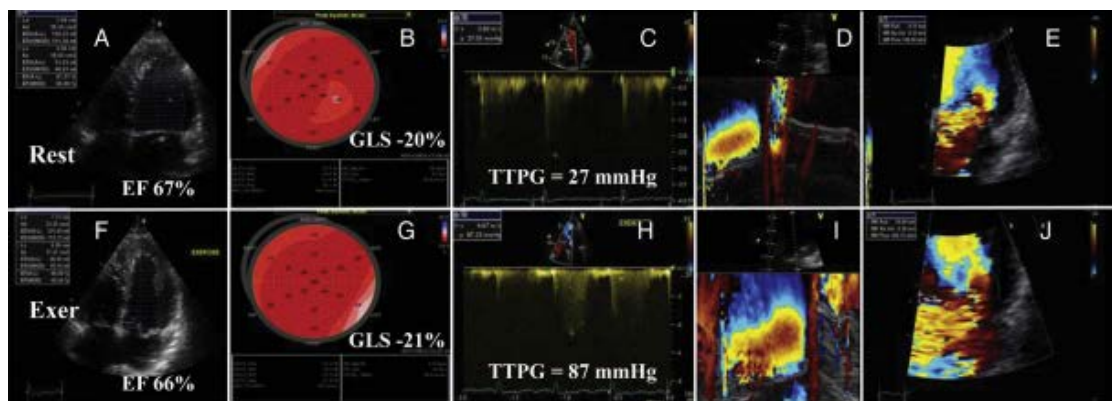


图 14 二尖瓣脱垂和反流的运动负荷超声心动图，(A-D)静息时，(F-J)运动时。静息时左室功能正常(EF67%，整体纵向应变 GLS-21%)。运动时，EF 和 GLS 无明显变化，说明没有收缩储备。相反，收缩期肺动脉压力（三尖瓣反流压差）(CH)和二尖瓣反流程度(DEFIJ)显著增加。静息时和运动时的(D和I)彩色M型和(E和J)近端等速表面积法的半径，应注意此病例的二尖瓣反流是非常偏心的反流，在这种情况下，PISA法可靠性较低。REST：静息时；EXER：运动

法定量二尖瓣反流程度、三尖瓣连续波多普勒估测肺动脉收缩压和左室整体和局部收缩功能评价^{107,112}。应按此顺序采集图像，因为二尖瓣反流程度和肺动脉收缩压会在负荷试验终止时立即降低。在心率超过115次/分时，二尖瓣反流严重程度的参数评估会变得更加困难¹¹²。由于许多重要的疾病会出现早期肺动脉收缩压增高，因此在运动负荷期间应尽早获取连续波多普勒三尖瓣返流束的速度。

如果静息时出现严重二尖瓣反流，则没有必要在负荷试验期间评价其严重程度¹⁰⁷，图像采集的重点为肺动脉收缩压和左室收缩储备。

继发性二尖瓣反流

继发性二尖瓣返流患者有以下症状或情况时，负荷超声心动图可提供有价值的信息：在静息状态下出现的与左室收缩功能不全或二尖瓣反流严重程度不相称的运动时气短^{108,109}、反复发作且不明原因的急性肺水肿¹⁰⁸、计划进行冠状动脉旁路移植术的病人存在中等程度的二尖瓣反流¹⁰⁸（判断病人能否在血运重建和二尖瓣修复联合手术中获益）、个人危险分层、或二尖瓣修复后持续性肺动脉高压¹²⁰。如负荷试验过程中二尖瓣反流增加（有效反流口面积增加 $\geq 13\text{mm}^2$ ）（图12）¹³⁰⁻¹³⁴或动力性肺动脉高压（肺动脉收缩压 $\geq 60\text{mmHg}$ ）¹³⁵，则预示预后不良；相反，如果负荷试验过程中二尖瓣反流程度降低，多与恢复了左室基础收缩储备有关，提示较好的治疗效果¹³³。

对治疗的影响

欧洲心脏病学会/欧洲心胸外科协会ESC/EACTS现行指南认为拟行冠状动脉旁路移植术的继发性中度二尖瓣返流患者，有气短症状，运动负荷下二尖瓣返流程度增加肺动脉压力也增加时，联合进行瓣膜手术的推荐类别为IIa，证据水平为C。对于重度原发性二尖瓣反流，运动时肺动脉收缩压 $\geq 60\text{mmHg}$ ，联合手术级别为IIb，证据水平为C，若高度提示瓣膜修补持久性较好和手术风险较低时提示手术治疗¹⁰⁸。美国心脏协会

和美国心血管学院AHA/ACC指南中未提供具体建议¹⁰⁹。

关键点

运动负荷超声心动图试验提供了有关二尖瓣反流疾病严重程度和患者个体结果的信息。应根据具体的临床背景评价二尖瓣反流严重性、肺动脉收缩压、及左右心室收缩储备。如果运动时反流程度升高一个级别（由中度变为重度）、肺动脉收缩压 $\geq 60\text{mmHg}$ ，以及收缩储备丧失（EF增加 $< 5\%$ 或整体纵向应变增量 $< 2\%$ ）均标志预后不良。

主动脉瓣反流

严重主动脉瓣反流，症状的出现预示着预后的巨大变化¹³⁶，据报道年死亡率高达10-20%。对于所谓无症状的严重主动脉瓣反流病人推荐运动负荷试验，以揭示其症状¹⁰⁹。对于有症状的病人，无论运动负荷还是多巴酚丁胺药物负荷试验，均不能于重新评价主动脉瓣反流严重程度，因为负荷诱发的心率增加缩短了舒张期，影响了主动脉瓣反流严重程度的定量。

无症状的严重主动脉瓣反流

推荐使用运动负荷试验以激发病状¹⁰⁸。运动超声心动图可以实现这个目的，同时也可以评估左室收缩功能储备，但目前支持证据有限。左室收缩储备不足（LVEF增加 $< 5\%$ ）说明后续的随访中或术后会出现左室收缩功能不全^{136,137}。静息和运动时左室长轴功能评价（组织多普勒TDI参数）可发现左室收缩功能不全的早期征象¹³⁸。

有症状的非严重主动脉瓣反流

推荐使用运动试验以证实疑似症状¹⁰⁹。运动负荷超声心动图可以揭示引起症状的另一个原因（如舒张功能不全、肺动脉高压、或动态变化的二尖瓣反流），但是支持证据不足。

推荐使用运动负荷超声心动图试验，而非药物负荷试验，评估这些症状。卧位踏车试验在低负荷和高负荷时都可以采集图像，

最适合用于评价心脏收缩储备。

采用活动平板进行运动负荷试验时，应在基础状态下和运动后立即采集图像。采用卧位踏车试验时，应采集基础状态下、低负荷时、和峰值负荷时的图像。两种试验提示，最低标准的图像采集应包括所有的左室切面、三尖瓣反流的连续波多普勒图谱（评估肺动脉收缩压）、二尖瓣反流的彩色血流多普勒图像，并按此顺序采集。图像采集的顺序总是取决于获取信息的相对重要性和从异常状态进入康复期的持久可能性¹⁰⁵。

对治疗的影响

对于存在严重主动脉反流且运动试验提示有症状的病人，ESC/EACTS 和AHA/ACC 指南将主动脉瓣替换术分类为进行干预的I级指征，证据水平为B^{129,130}。

关键点

对于主动脉瓣反流患者，负荷超声心动图试验的作用是评价症状、运动耐力和左室对负荷的反应，而非评价瓣膜病变的严重性。收缩储备不足与术后左室功能不全有关。

二尖瓣狭窄

对于二尖瓣狭窄，负荷超声心动图证明了其血流动力学意义，与根据瓣口面积从解剖学角度定义的严重程度形成对比^{139,140}。这

是因为负荷状态下瓣口面积指数较低或者瓣膜口不能满足增加的血流量。根据广泛的证据支持¹⁴¹⁻¹⁴⁵，推荐负荷超声心动图用于评估无临床症状的重度二尖瓣狭窄及有症状的非重度二尖瓣狭窄^{108,109}。

无症状的重度二尖瓣狭窄

ESC/ EACTS 指南¹⁰⁸中将重度二尖瓣狭窄定义为瓣口面积 $<1\text{cm}^2$ 时；而 ACC/AHA 指南¹⁰⁸中则将其定义为瓣口面积 $<1.5\text{cm}^2$ 时。此差别对临床管理意义不大，因为当瓣口面积 $<1.5\text{cm}^2$ 时，两个指南都推荐考虑瓣膜球囊扩张术的适用性。二尖瓣口面积 $<1.0\text{cm}^2$ 是进行运动试验以激发病变的指征^{108,109}。当瓣口面积 $<1.5\text{cm}^2$ 且 $>1.0\text{cm}^2$ 时，如果适合行球囊扩张术，可行负荷超声心动图激发病变及评价血流动力学变化^{109,145}；当瓣口面积 $<1.5\text{cm}^2$ 且 $>1.0\text{cm}^2$ 时，无论是否适合行球囊扩张术，如果计划怀孕或做外科手术，均需进行负荷超声心动图检查^{108,109}。

有症状的非重度二尖瓣狭窄

负荷超声心动图可评价二尖瓣狭窄的血流动力学意义，如果病情严重，还可以解释产生症状的原因^{139,146}。运动时二尖瓣平均跨瓣压差 $>15\text{mmHg}$ （图 15）或多巴酚丁胺输注时 $>18\text{mmHg}$ ，即可诊断为重度二尖瓣狭窄^{141,142}。运动时肺动脉收缩压 $>60\text{mmHg}$ 是二尖瓣狭窄血流动力学异常的另一个标志。

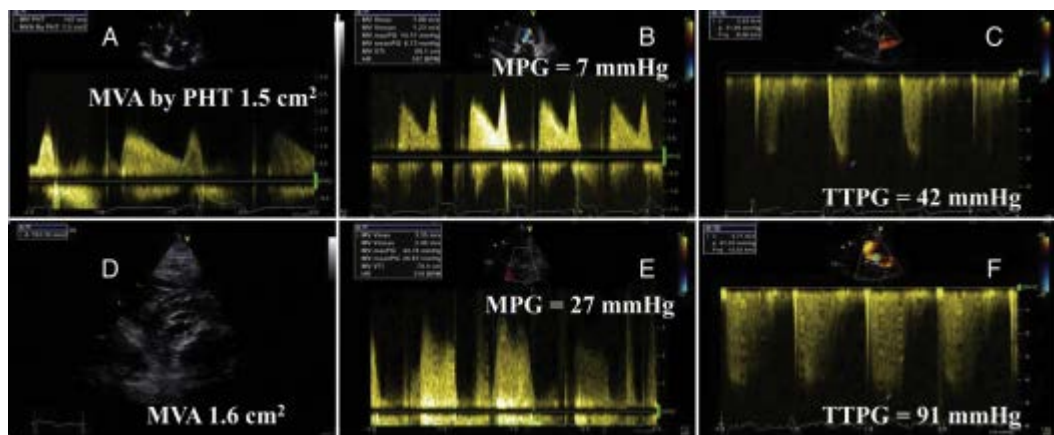


图 15 中度二尖瓣狭窄（压力半降时间法 PHT 法和描记法测量二尖瓣面积）合并呼吸困难的病例。运动时，肺动脉收缩压（三尖瓣反流压差）明显增加（F），舒张期二尖瓣跨瓣压差明显增加（E），说明二尖瓣狭窄的血流动力学变化。（A-D）为静息时图像，（E,F）为运动时图像。MVA：二尖瓣面积；MPG：平均压差；TTPG：三尖瓣反流压差

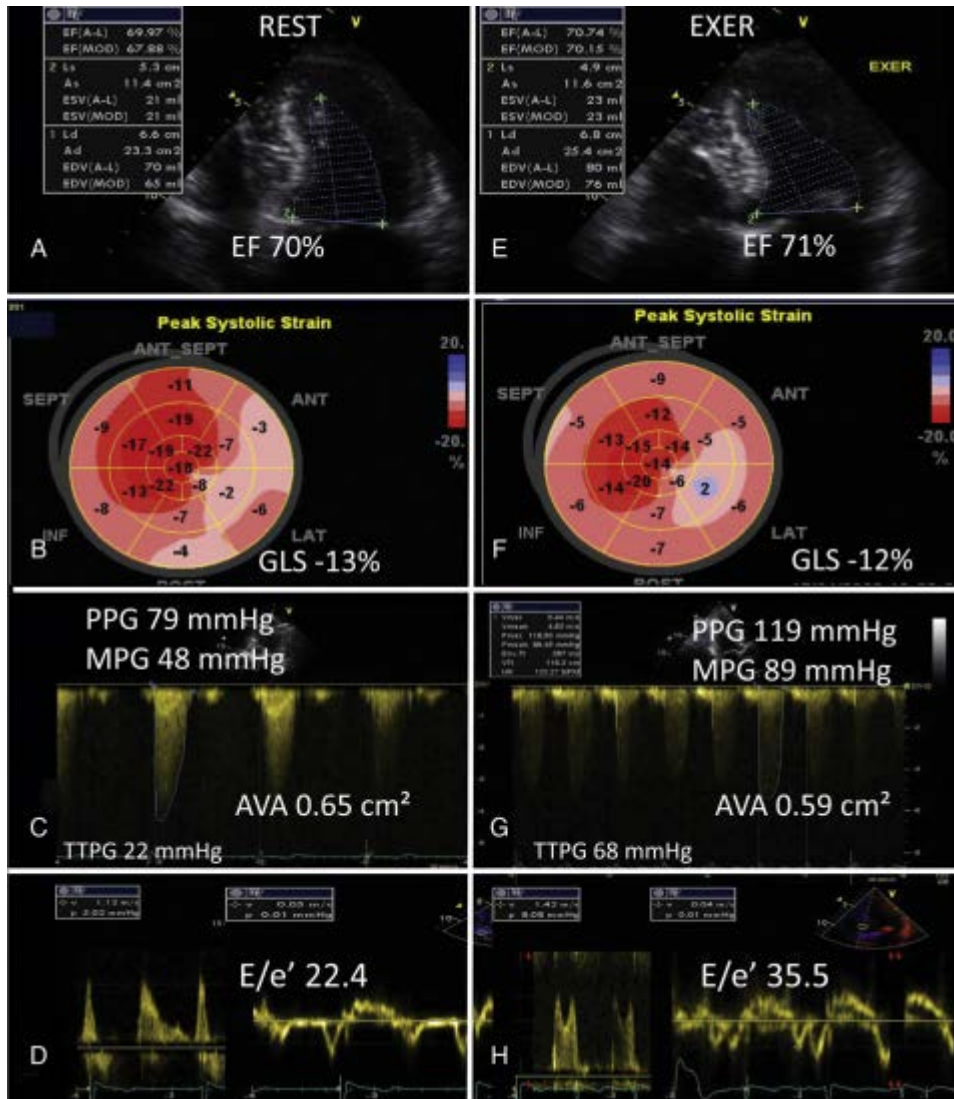


图 16 无症状的重度主动脉瓣狭窄，运动时跨瓣压差明显增加，肺动脉收缩压（三尖瓣反流压差）明显增加， E/e' 明显增加。注意左室 EF 和整体纵向应变 GLS 保持不变，说明收缩储备缺乏。同时在运动时，血压增加 $>20\text{mmHg}$ ，无明显症状和心电图 ST 段改变。（A-D）静息时图像，（E-H）运动时图像。AVA:主动脉瓣面积；Exer: 运动；MPG: 平均压差；PPG: 峰值压差。

运动超声可以同时评估二尖瓣压力梯度和肺动脉收缩压。应观察低强度运动时肺动脉收缩压的早期增加，因为二尖瓣瓣口面积 $\leq 1.5\text{cm}^2$ 的无症状病人更多出现运动诱导的症状，与肺动脉收缩压的早期增加有关¹⁴¹。如果病人不能运动，可用多巴酚丁胺试验评估负荷时的二尖瓣跨瓣压差，但不推荐用于评估肺动脉收缩压。

运动平板负荷试验时，应在基础状态下和运动后即刻采集图像；多巴酚丁胺负荷试验时，应采集基础状态下、低剂量、和峰值剂量时的图像；卧位踏车试验时，应采集基

础状态下、低负荷时、和峰值负荷时的图像。采集的图像至少应包括三尖瓣反流的连续波多普勒（估测肺动脉收缩压）和二尖瓣口血流的连续波多普勒（测量跨瓣压差）。

二尖瓣连续波多普勒图像采集时应选用最大扫描速度和最小速度增益。在心房颤动的情况下，应在持续药物控制心率的条件下进行负荷超声心动图试验，以免试验期间出现心率过早增快。

对治疗的影响

ESC/EACTS 和AHA/ACC指南均认为有症

状的二尖瓣狭窄是进行干预的I类适应症,但是否适合行经皮球囊扩张术在治疗方案的最终决策中发挥核心作用^{108,109}。

关键点

负荷超声心动图检查可用来揭示症状及评估二尖瓣狭窄的血流动力学影响——基于负荷状态下跨瓣压力阶差和肺动脉收缩压的增加——当病人的症状和二尖瓣狭窄严重程度不一致时。运动负荷是评估肺动脉收缩压的最佳方法。如果运动时二尖瓣平均跨瓣压差 >15mmHg 且肺动脉收缩压 >60mmHg, 应考虑二尖瓣狭窄程度为重度。

主动脉瓣狭窄

无症状的重度主动脉瓣狭窄

当主动脉瓣狭窄患者出现症状及/或左室收缩功能不全时,是主动脉瓣置换的明确指征(推荐类别I,证据水平B)。负荷试验禁止用于有明确或疑似症状的重度主动脉瓣狭窄患者。但对于声称无症状的主动脉瓣狭窄患者,负荷试验则推荐用于揭示其症状和血压的异常反应^{108,109}。大约三分之一的病人会出现运动限制的症状,这些病人的预后较差^{147,148}。在内科医生指导下并密切观察心率和血压,对无明显症状的主动脉瓣狭窄患者进行运动负荷试验是安全的。对于无症状的重度主动脉瓣狭窄(ACC/AHA指南中C1期)患者¹⁰⁹,已有研究表明运动负荷超声心动图试验除其本身价值外,还可提供越来越多的预后价值^{148,149}。

在采用运动平板或卧位踏车(低负荷和峰值负荷)试验时,应在基础状态和运动后即刻采集图像。采集的图像最少应包括:采集主动脉瓣血流连续波多普勒频谱以测量血流的峰值速度和平均压差,获取心尖四腔和两腔切面用于双平面Simpson法评价左室EF值,然后再采集三尖瓣反流连续波多普勒频谱以估测肺动脉收缩压(表1)。应尽量在静息状态下可获得最大速度的声窗采集主动脉瓣连续波多普勒频谱。

运动负荷试验过程中,出现主动脉瓣平

均跨瓣压差增加 $\geq 18-20\text{mmHg}$ (图16)^{148,149}、左室功能储备缺乏或受限(左室EF值减少或无变化提示亚临床左室功能不全)^{147,150}及诱发的肺动脉高压(肺动脉收缩压>60mmHg)¹⁵¹,均为预后不良的标志。

平均跨瓣压差的增加可反应存在更严重的主动脉瓣狭窄、或主动脉瓣僵硬无柔韧性^{148,149}。运动时左室功能储备的缺乏可提示病情进展与左室后负荷不匹配,及/或运动时冠脉储备耗竭。左室EF值对检查亚临床左室收缩功能不全缺乏敏感性,在预测EF正常的无症状主动脉瓣狭窄病人的症状出现、运动不耐受和心脏事件等方面,左室长轴应变似乎成为更有力的参数¹⁵²。未来的研究中,需要在运动负荷导致的左室EF值或整体长轴应变的变化上寻找一个的有价值的切点,以识别有症状恶化、左室功能不全或心脏事件等风险增加的病人。

对治疗的影响

无症状的重度主动脉瓣狭窄,运动试验使平均跨瓣压差增加时,可考虑早期选择主动脉瓣置换术(ESC/EACTS指南中为IIb类推荐,证据水平C)¹⁰⁸。伴进展性肺动脉高压或收缩储备不足的重度主动脉瓣狭窄,及运动试验时跨瓣压差明显增加的中度主动脉瓣狭窄,应进行密切临床观察和超声心动图试验随访¹⁴⁸⁻¹⁵²。

关键点

无症状的重度主动脉瓣狭窄,运动负荷试验可发现症状进展,判断是否需要手术换瓣。运动试验时平均跨瓣压差明显增加(>18-20mmHg)、左室收缩功能恶化、左室收缩储备缺乏、以及进展性肺动脉高压(肺动脉收缩压>60mmHg)是主要的危险因素标志。这些标志也可用于中度主动脉瓣狭窄病人的随访时间调整。

低血流量、低跨瓣压差的主动脉瓣狭窄

低血流量、低跨瓣压差(LF-LG)的主动脉瓣狭窄可发生在EF值低下(即典型的LF-LG)的病人,也可发生在EF值正常(即

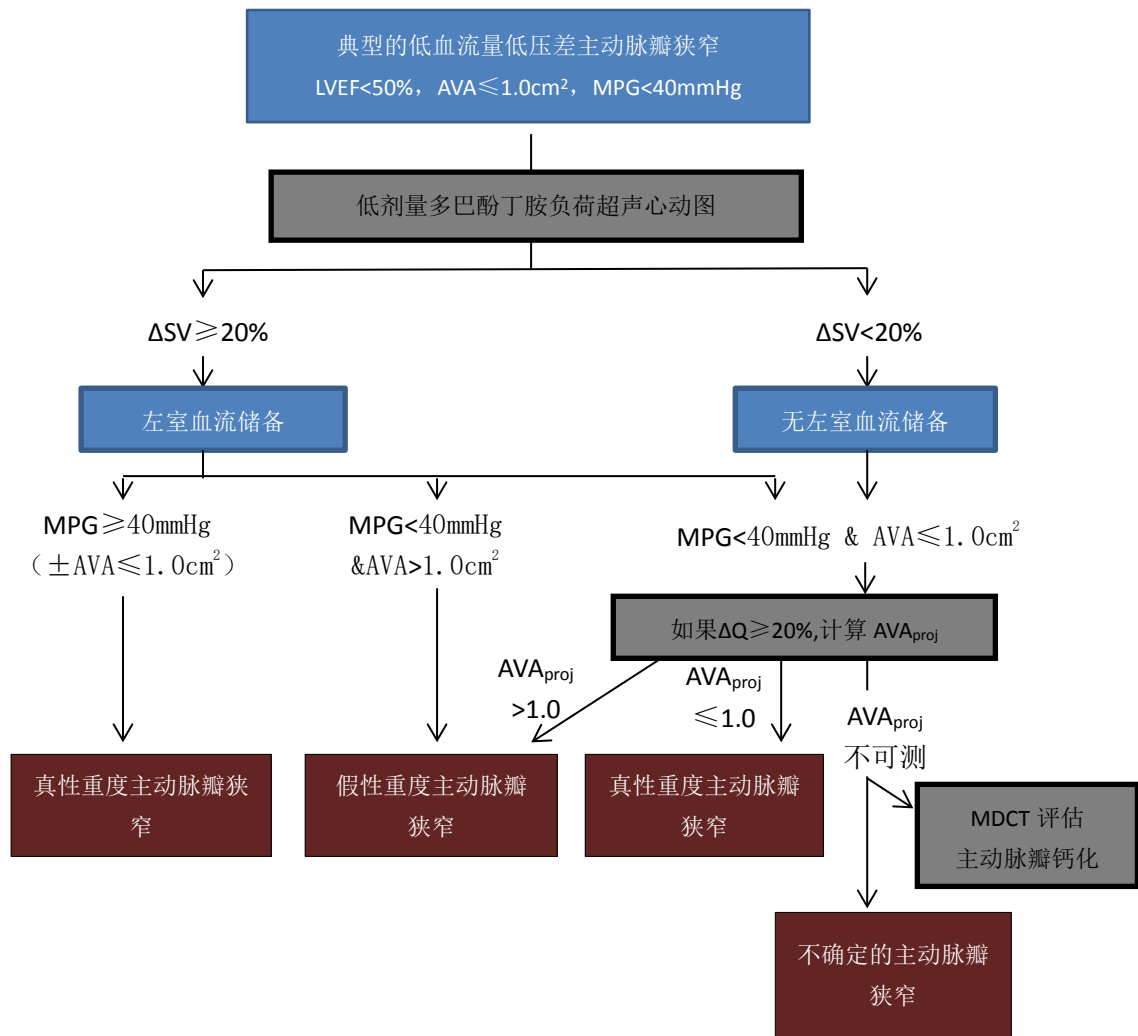


图 17 伴 LVEF 减低的低流量低压差主动脉瓣狭窄的多巴酚丁胺负荷超声心动图试验图示。首先判断是否有血流储备，一般以搏出量 (SV) 相对增加 20% 定义。如果有血流储备，峰值有效主动脉瓣面积 (AVA) 始终 $< 1\text{cm}^2$ 且平均跨瓣压差 (MPG) 超过 40mmHg，狭窄考虑为重度。如果无血流储备，很难判断狭窄严重程度，这种情况下，应考虑使用估测的 AVA (AVA_{proj}) 或通过计算机断层扫描 (MDCT) 评估钙化分数。当 $\Delta Q < 20\%$ 时，估测的 AVA 不可靠。如果估测的 $\text{AVA} < 1.0\text{cm}^2$ ，狭窄为重度。LVEF: 左室射血分数; Q: 血流量。

反常的 LF-LG) 的病人¹⁵³。在这两种情况下，与主动脉瓣狭窄严重程度相关的跨瓣压差降低均由跨瓣血流的减少所致。低流量、低跨瓣压差 LF-LG 的主动脉瓣狭窄的主要挑战就是把真正重度主动脉瓣狭窄并通常能从外科或经导管主动脉瓣置换术中获益的病人与不一定从干预中获益的假性重度狭窄病人区别开来。此外，LF-LG 主动脉瓣狭窄病人保守治疗预后不好，而外科瓣膜置换手术治疗的风险又很大¹⁵³⁻¹⁵⁹。

左室射血分数减低的低流量、低跨瓣压差主动脉瓣狭窄

典型的 LF-LG 主动脉瓣狭窄的定义为主动脉瓣面积 (AVA) $< 1.0\text{cm}^2$ ，平均跨瓣压差 $< 40\text{mmHg}$ ，左室 EF $< 50\%$ [129,130]。低剂量多巴酚丁胺超声心动图有助于评价这类患者的瓣膜狭窄程度和左室功能储备 (图 17-20)^{110,154}。

在采集静息时图像后，在每个多巴酚丁胺输注级别采集左室图像，并行多普勒轨迹描记 (表 1)，待所有图像均达理想后再增加剂量。图像及数据采集至少包括：主动脉瓣连续波多普勒、左室流出道脉冲波多普勒 (在试验过程中，取样容积尽可能放置在左室流出道内相同的位置)、胸骨旁左室长轴

切面、心尖二腔和四腔切面。图像分析包括左室功能（EF 值和整体应变的变化）和血流储备（每搏量增加 $\geq 20\%$ ）、跨瓣压差的变化和主动脉瓣瓣口面积。除了瓣口面积之外，平均跨瓣血流量（即每搏量/左室射血时间）是决定压力阶差增加的另一个主要生理因素，与每搏量相反，它在较高剂量多巴酚丁胺时随心率增加持续增加^{110,154}；因此，正如一些研究所提出的，如果在心率增加幅度 ≥ 10 次/分时就停止负荷试验，这样会阻止血流量的显著增加，并因此限制鉴别真伪重度主动脉瓣狭窄的能力。

大约 1/3 的病人在多巴酚丁胺试验期间发现有左室血流储备缺乏，且与外科换瓣手术的高死亡率有关（6-33%）^{154,155}。然而，左室血流储备缺乏不能预测有临床症状下的左室功能改善缺乏，及术后晚期存活状况^{155,156}，因此也不能作为排除外科或经导管瓣膜置换术方案的考虑因素¹⁵⁵。多巴酚丁胺试验中每搏量增加不足的原因如下：（1）主动脉瓣狭窄程度和心肌储备失衡导致的后负荷不匹配；（2）相关冠状动脉疾病引起的心肌血流灌注增加不足；和/或（3）陈旧心肌梗或广泛心肌纤维化引起的不可逆性心肌损伤¹⁵⁴。

多巴酚丁胺峰值负荷下得出的每搏量指数、左室 EF 值或长轴应变（左室功能储备），可能比这些参数的绝对或相对变化更好，因为峰值负荷下得出的上述参数值可阐述静息时左室功能和运动时左室功能储备的综合测量结果^{157,159}。

通常真正的重度主动脉瓣狭窄，可在多巴酚丁胺试验中观察到跨瓣压力阶差明显增加，但瓣口面积轻度增加或不增加；但在假性重度主动脉瓣狭窄，负荷试验时跨瓣压差仅有轻微增加或者没有变化，而瓣口面积却明显增加^{110,154}。多巴酚丁胺试验中，鉴定真正重度主动脉瓣狭窄的最重要参数和标准为：平均跨瓣压差 $\geq 40\text{mmHg}$ 或峰值流速 $\geq 4\text{m/s}$ ，而瓣口面积 $< 1.0\text{cm}^2$ 。假性重度主动脉瓣狭窄一般定义为在峰值负荷下，平均跨瓣压差 $< 40\text{mmHg}$ ，且瓣口面积 $> 1.0\text{cm}^2$ 。由于中-重度主动脉瓣狭窄可被 EF 值正常的患者很好地耐受，而对 EF 值低下的患者来

说可能非常不利，一些研究^{159,160}建议峰值负荷下主动脉瓣口面积切点值应从 1.0cm^2 提升为 1.2cm^2 。多巴酚丁胺负荷试验期间，当主动脉瓣跨瓣压差不一致以致始终无法确定瓣膜实际狭窄程度（即峰值负荷下跨瓣压差 $< 40\text{mmHg}$ 和峰值负荷下瓣口面积 $< 1.0\text{cm}^2$ ）时，可采用以下公式计算正常血流量(Q)（即 250 mL/s ）下的预期主动脉瓣瓣口面积（AVA）（图 21）^{160,161}：

$$\text{预期 AVA} = \text{AVA}_{\text{静息时}} + (\Delta \text{AVA} / \Delta Q) \times (250 - Q_{\text{静息时}})$$

$\text{AVA}_{\text{静息时}}$ 和 $Q_{\text{静息时}}$ 代表静息状态下测得的主动脉瓣瓣口面积和平均跨瓣血流量， ΔAVA 和 ΔQ 分别代表多巴酚丁胺负荷下测得的主动脉瓣瓣口面积和平均跨瓣血流量的绝对变化。

预期 $\text{AVA} < 1.0\text{cm}^2$ ，提示真性重度主动脉瓣狭窄。

对治疗的影响

假性重度主动脉瓣狭窄没有瓣膜置换指征，但需要优化心衰的治疗，并要密切随访超声心动图^{108,109,162}。但多巴酚丁胺试验证实的真性重度主动脉瓣狭窄应考虑主动脉瓣置换。根据 ESC/EACTS 和 ACC/AHA 指南^{108,109}，有症状的典型 LF-LG 主动脉瓣狭窄和多巴酚丁胺试验证实的重度主动脉瓣狭窄（指南 D2 期）瓣膜置换术推荐类别 IIa 级，证据水平 C^{108,109}。而左室血流储备缺失的病人手术风险很高，因此 ESC/EACTS 指南的推荐级别较低（IIb 级推荐，证据水平 C）。左室血流/功能储备缺失的重度主动脉瓣狭窄的病人可以考虑损伤较小的经导管瓣膜置换术。

左室射血分数正常的低流量、低跨瓣压差的主动脉瓣狭窄

反常的（诊断不明确的）LF-LG 的主动脉瓣狭窄定义为静息状态下左室 EF $\geq 50\%$ ，每搏量指数 $< 35\text{ml/m}^2$ ，主动脉瓣瓣口面积（AVA） $< 1.0\text{cm}^2$ ，主动脉瓣瓣口面积指数 $< 0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ ，平均跨瓣压差 $< 40\text{mmHg}$ ^{108,109}。近期的研究¹⁶³表明运动试验（无/轻度/疑似症状的病人）或低剂量多巴酚丁胺试验（有

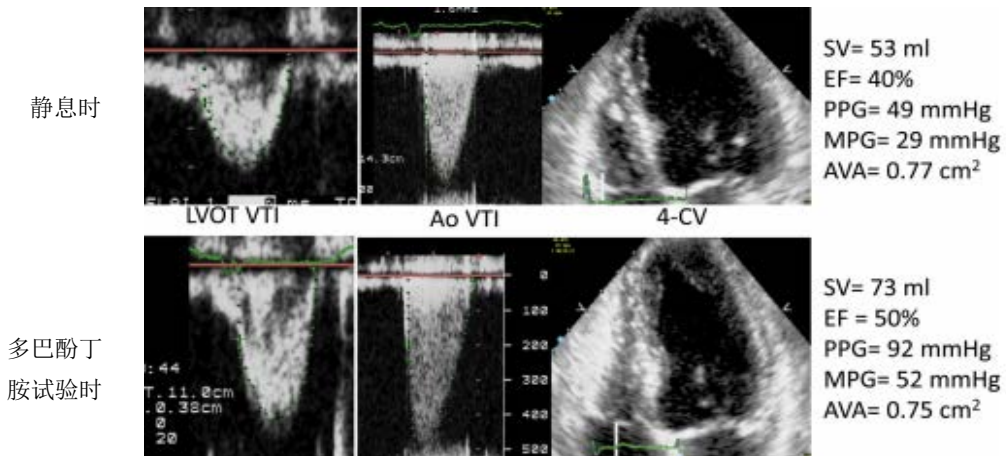


图 18 多巴酚丁胺试验鉴定真性重度主动脉瓣狭窄示例。试验中，搏出量（SV）增加（>20%，血流储备），伴跨瓣压差明显增加（平均压差 MPG>40mmHg），而主动脉瓣面积（AVA）始终<1cm²。注意 EF 是增加的。Ao：主动脉；LVOT：左室流出道；PPG：峰值压差。VTI：速度时间积分

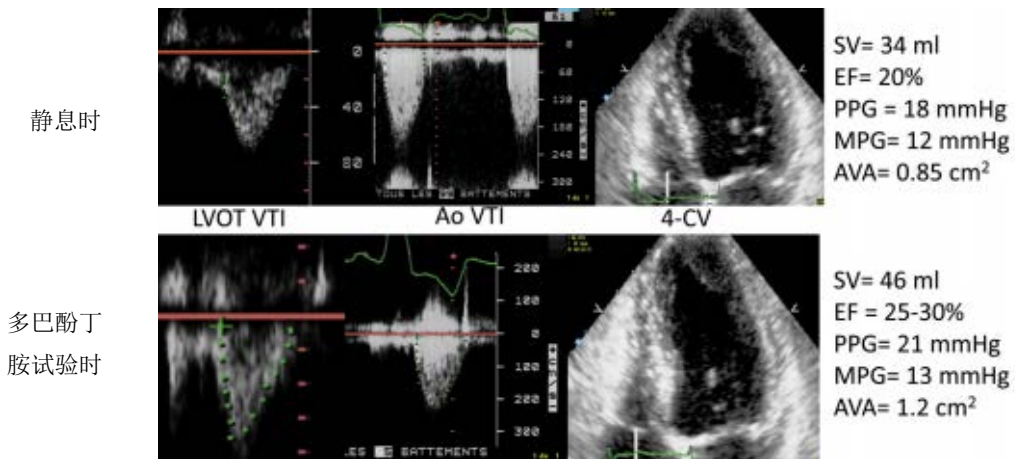


图 19 多巴酚丁胺试验鉴定低流量、低压差-假性主动脉瓣狭窄示例。试验中，搏出量（SV）增加（>20%，血流储备），不伴有跨瓣压差的明显增加（平均压差 MPG<40mmHg），而主动脉瓣面积（AVA）增加超过 1cm²。注意试验时 EF 是明显增加的。Ao：主动脉；LVOT：左室流出道；PPG：峰值压差。VTI：速度时间积分

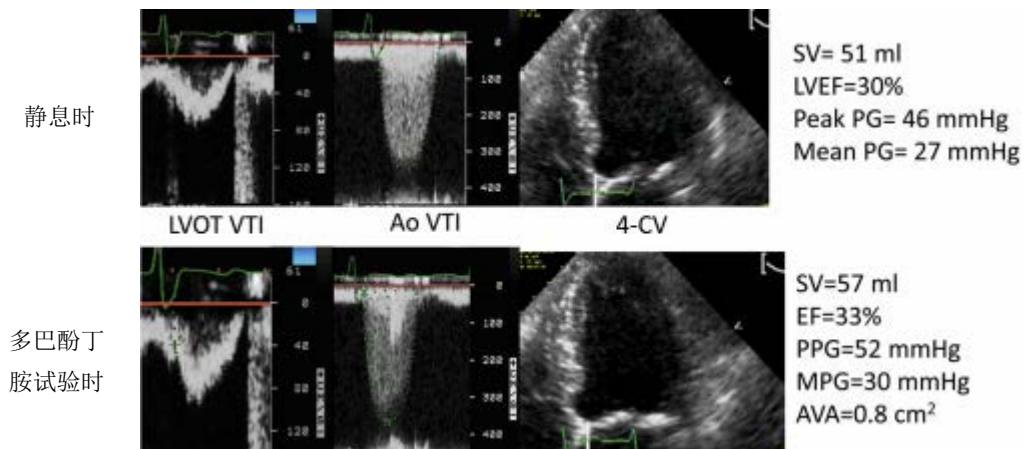


图 20 主动脉瓣狭窄程度不确定的负荷超声心动图。在试验过程中，搏出量（SV）增加<20%，表明没有血流储备，峰值压差（PPG）、平均压差（MPG）和主动脉瓣面积（AVA）无明显变化。注意 EF 值变化很小。Ao：主动脉；LVOT：左室流出道。

症状的病人)有助于判断反常的 LF-LG 的主动脉瓣狭窄的严重程度。需要检查的参数和检查标准同典型的 LF-LG 主动脉瓣狭窄一致。反常的 LF-LG 主动脉瓣狭窄病人中大约有 1/3 为假性重度狭窄,与典型的 LF-LG 主动脉瓣狭窄的报道相似¹⁶³。但是,由于左室限制性的生理模式,多巴酚丁胺试验对于反常的 LF-LG 主动脉瓣狭窄患者常常不可行或者是结果不确定。如果是这种情况,可采用多层螺旋 CT 的主动脉瓣钙化评分评判主动脉瓣狭窄的程度。根据 ESC/EACTS 和 ACC/AHA 的指南^{108,109},有症状的矛盾 LF-LG 主动脉瓣狭窄病人和有症状且有重度主动

脉瓣狭窄证据的病人(D3 期)行瓣膜置换手术推荐级别为 IIa,证据水平 C。

关键点

对于 EF 降低的典型 LF-LG 主动脉瓣狭窄患者,建议采用低剂量多巴酚丁胺负荷试验以 (1) 评价左室血流储备,有助于外科手术风险评估;(2) 区分真、假性重度主动脉瓣狭窄,这是指导外科瓣膜置换手术决策的关键。对于 EF 正常的反常 LF-LG 主动脉瓣狭窄,运动或多巴酚丁胺试验也可用于区分真、假性重度主动脉瓣狭窄。

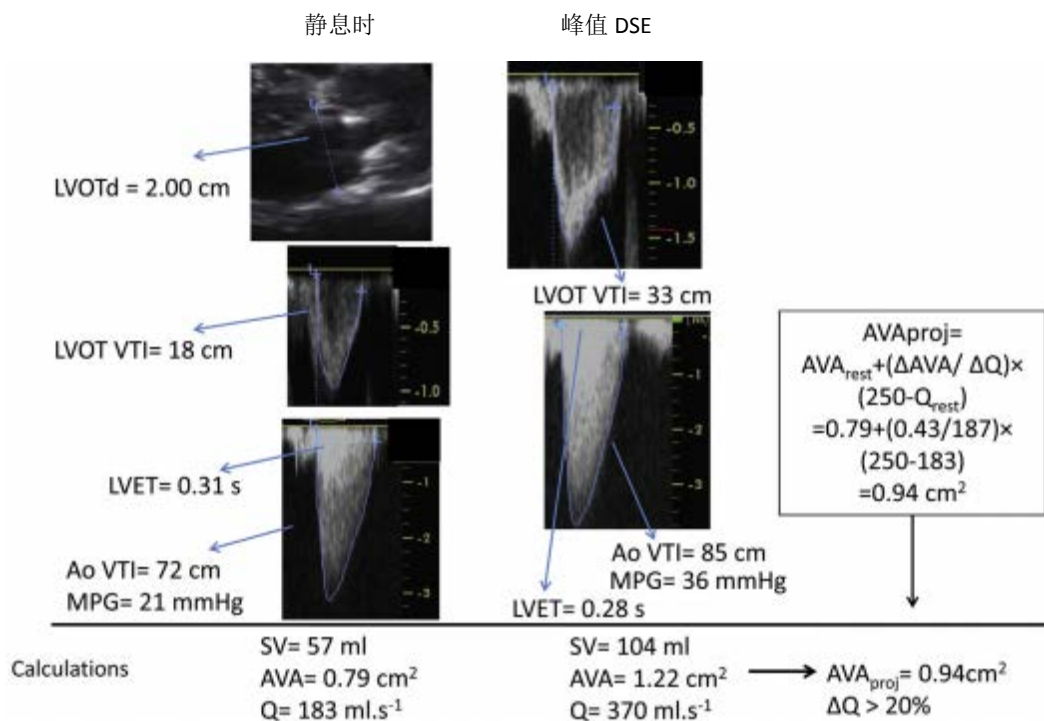


图 21 多巴酚丁胺超声心动图 (DSE) 对低流量低压差主动脉瓣狭窄且左室 EF 值低下病例的主动脉瓣面积的估测 (AVAprj)。估测的主动脉瓣面积证实了真性重度主动脉瓣狭窄的存在。Ao: 主动脉; LVET: 左室射血时间; LVOTd: 左室流出道直径; MPG: 平均压力阶差; Q: 血流率; SV: 搏出量; VTI: 速度时间积分。

心脏多瓣膜病变

尽管多瓣膜病变的评估在临床以及影像方面均存在技术上的难度,负荷超声心动图非常适于此方面的评估。彩色血流成像和多普勒功能可以评价狭窄合并反流性病变,可在运动过程中对多个瓣膜进行系统性评价。然而,关于多瓣膜病变的评估和管理,

目前仅有有限的研究数据^{108,164}。

当病人的症状与静息时的血流动力学状态不相称时,提示可用超声心动图评价多瓣膜病变^{108,109}。在这种情况下,运动试验可以揭示症状的原因,如压力阶差或反流程度增加、或者是肺动脉高压进展等。当瓣膜病变严重、病人却无症状时,运动试验可揭示异常血流动力学变化、心律失常、明显 ST

段改变、或者可以展示病人的确因症状受到限制。

由于可在运动过程中而不是恢复时对多个瓣膜进行评估，踏车负荷试验最适于评价多瓣膜病变。

评估瓣膜的策略应以静息时超声心动图的图像为基础，包括对每个感兴趣的瓣膜进行检查的一系列图像。通常有一个占主导地位的病变，检查瓣膜的策略必须要考虑到这一点。这可能有必要将每阶段的运动时间从 2 或 3 - 5 分钟延长到可以完成所需的彩色血流和多普勒评估。运动初期评价血流动力学变化是有价值的，特别是在患者出现因体力消耗性症状而导致突然不能继续运动的情况下¹⁴¹。目前已明确运动时二尖瓣和主动脉瓣血流的增加是不同的，平均二尖瓣口面积随运动增加，而主动脉瓣水平搏出量的增加是受主动脉瓣血流的速度时间积分的增加决定的¹⁶⁵。风湿性二尖瓣病变可既有瓣膜狭窄又有反流，这些病变的相对重要性会在运动过程中发生改变，认识到这一点治疗是重要的¹⁶⁶。同样，在主动脉瓣疾病中也有狭窄和反流的联合病变，这些联合性病变的后果可能会叠加。

心脏瓣膜术后

负荷超声心动图是评价人工瓣膜血流动力学功能的有价值的方法；当病人的症状和人工瓣膜的血流动力学不一致时，这个检查可能有帮助。对于无症状、轻度症状或有疑似症状的病人，首选的检查方法是采用半卧位分级踏车负荷超声心动图试验（表 1）¹⁰⁵。中度或重度症状的病人应采用低剂量多巴酚丁胺试验（最高 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）。

主动脉瓣和二尖瓣人工瓣膜

由于多数功能正常的人工瓣膜会引起某种程度的狭窄，静息时功能正常的和功能异常的人工瓣膜的跨瓣速度和压力阶差可能会有相当大的重叠¹⁶⁷⁻¹⁷⁰。然而，在运动或多巴酚丁胺负荷期间随着血流量的增加，显著狭窄的人工瓣膜或者与病人不匹配的人工瓣膜（PPM）会表现出跨瓣压差显著增

加，同时伴随形成肺动脉高压（PH），随后病人运动能力减弱。另一方面，功能正常的人工瓣膜或局部高压阶差的瓣膜（具有较高压力恢复的二叶式机械瓣）在负荷试验时一般跨瓣压差增加不多。

运动或多巴酚丁胺负荷试验对于静息时跨瓣压差轻到中度增加的病人，可能有助于确定血流动力学显著狭窄的人工瓣膜，或者是人工瓣膜与病人不匹配：即主动脉瓣位跨瓣压差在 20-40mmHg 之间，二尖瓣位跨瓣压差在 5-10mmHg 之间。跨瓣压差增加不成比例（主动脉瓣人工瓣 $>20\text{mmHg}$ 或二尖瓣人工瓣 $>10\text{mmHg}$ ）通常说明人工瓣膜严重狭窄（如出现钙化或血管翳增生）或瓣膜不匹配，特别是在同时伴随肺动脉收缩压增加（ $>60\text{mmHg}$ ）时（图 22）^{171,172}。负荷试验的一个潜在的局限性在于这种情况下出现的人工瓣膜材料对多普勒信号的干扰，这可引起多普勒频谱出现伪差，并因此会降低人工瓣膜跨瓣压差测量的准确性，尤其在运动时。静息和负荷试验时，高跨瓣压差一般发生于人工瓣膜较小（主动脉瓣 $\leq 21\text{mm}$ ，二尖瓣 $\leq 25\text{mm}$ ）和人工瓣膜不匹配的情况下¹⁷³⁻¹⁷⁵。

与 LF-LG 原发性主动脉瓣狭窄类似，低剂量多巴酚丁胺试验可有助于在低输出量（无论是否与 LVEF 减少有关）且有假性狭窄或瓣膜不匹配的换瓣病人中区分出真性人工瓣狭窄（图 23）。如果是假性人工瓣狭窄或瓣膜不匹配，静息时跨瓣血流量和人工瓣膜受到的冲力太低，以至于瓣膜不能完全打开。低跨瓣压差瓣膜狭窄的测量时发现有效瓣口面积（EOA）较小（ $\text{EOA} < 1.0\text{cm}^2$ 或 $\text{EOA} < \text{正常参考值} - 2 \text{ 标准差}$ ）、或 EOA 指数较低（主动脉瓣位 $< 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ，二尖瓣位 $< 1.2\text{cm}^2/\text{m}^2$ ），和/或多普勒速度指数异常（主动脉瓣位 < 0.35 ，二尖瓣位 > 2.2 ），应提醒临床医生关注，并做进一步评估。在多巴酚丁胺试验中，假性重度主动脉瓣位人工瓣狭窄时，瓣膜 EOA 会明显增加，并且随血流量的增加跨瓣压差无增加或增加很少。在另一方面，真性人工瓣膜狭窄或不匹配时，瓣膜 EOA 无增加或增加很少，而跨瓣压差明显增加，并常伴有间接征象（左室功能不全、肺

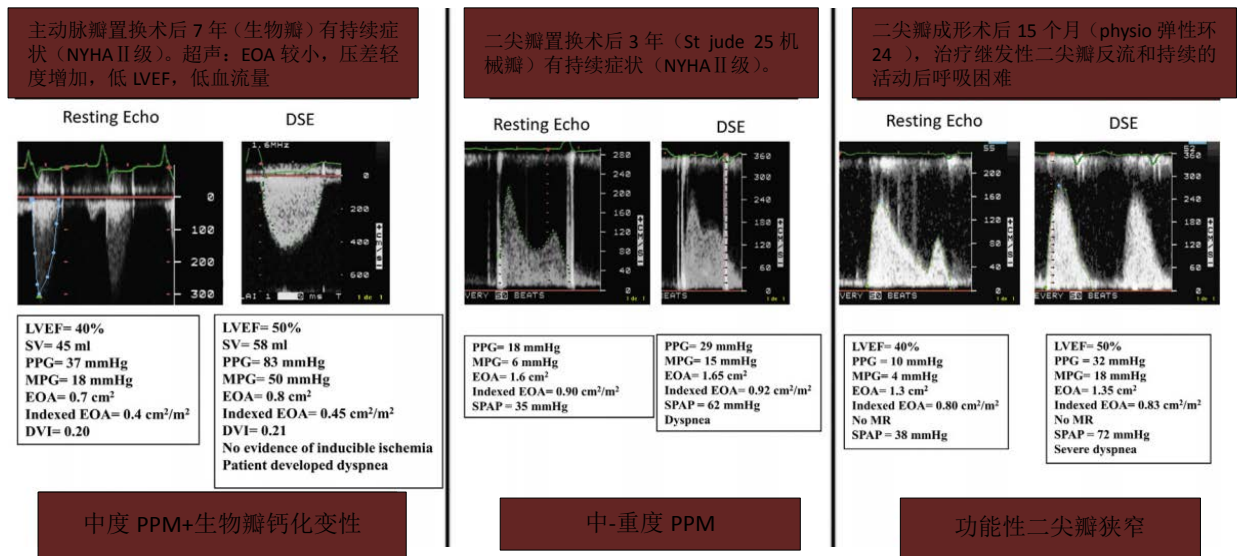


图 22 主动脉瓣和二尖瓣置换或修复术后的多巴酚丁胺负荷超声心动图 (DSE) 示例。DVI: 多普勒速度指数; EOA: 有效瓣口面积; LVEF: 左室射血分数; MPG: 平均压差; PPM: 人工瓣膜与病人不匹配; Resting Echo: 静息时超声; SPAP: 肺动脉收缩压; SV: 搏出量。

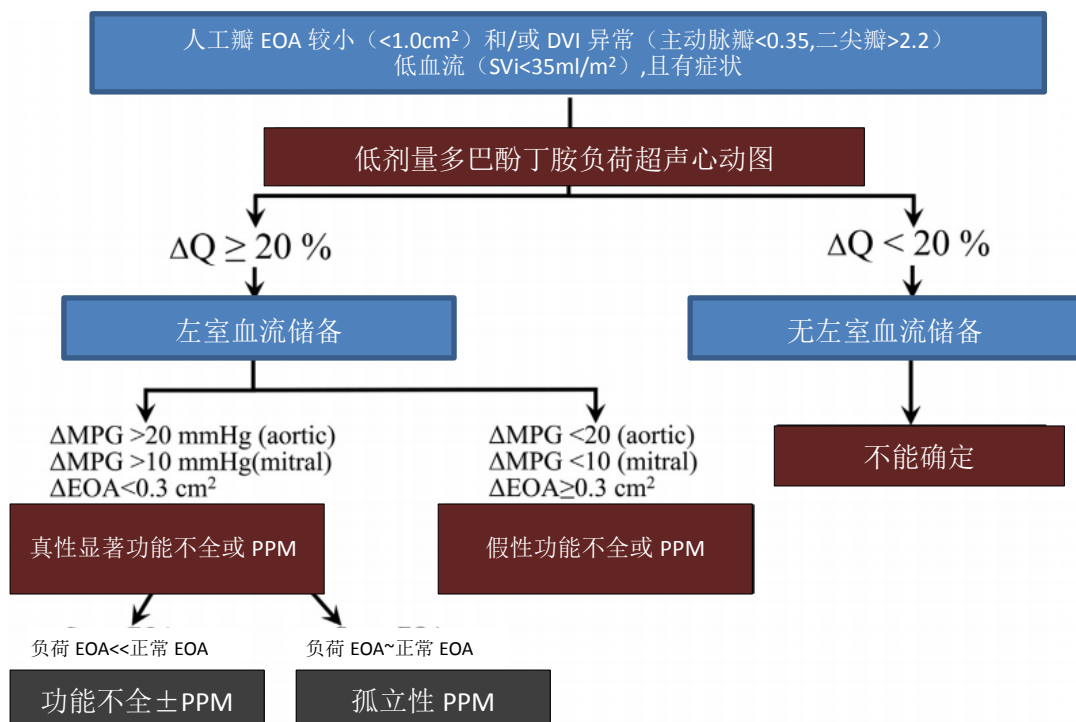


图 23 低血流的主动脉瓣/二尖瓣人工瓣功能评估。多巴酚丁胺负荷超声心动图可用于区别真性显著功能不全或患者-人工瓣不匹配 (PPM) vs. 假性重度功能不全或 PPM vs. 瓣膜功能不确定。Δ: 峰值负荷时与静息时的差异; aortic: 主动脉; EOA: 有效瓣口面积; mitral: 二尖瓣; MPG: 平均压差; Q: 血流量。

动脉收缩压明显增加, 等等) 和症状出现^{171,172}。如果是单纯瓣膜不匹配 (即不伴有获得性狭窄), 通常其峰值负荷下的 EOA 与植

入的人工瓣膜型号和尺寸的 EOA 正常参考值接近¹⁷⁰。人工瓣膜狭窄时, 峰值负荷下的 EOA, 明显低于正常参考值。

二尖瓣成形术

对于缺血性二尖瓣反流，限制瓣环的二尖瓣成形术可引起一定程度的功能性二尖瓣狭窄¹⁷⁵⁻¹⁷⁹。这种现象也可发生在退行性二尖瓣反流行二尖瓣修补术后，尤其是行完全的二尖瓣成形术时^{179,180}。一定程度的功能性二尖瓣狭窄（图 22）在二尖瓣成形术中发生率高达 50%（图 22），这一血流动力学结果与较高的肺动脉收缩压、较差的心功能及较差的生活质量有关^{175-177,180}。

由于在二尖瓣成形术后，很大比例病人的二尖瓣前向血流量减少，静息条件下多普勒超声心动图对二尖瓣血流动力学和肺动脉收缩压的测量，可能大大低估了功能性二尖瓣狭窄的发生率和严重程度^{175,176,181,182}。事实上，大多数缺血性二尖瓣反流患者有持续性左室功能不全并因此处于术后低血流量状态。对这些病人进行的 β 阻滞剂治疗延长了舒张期，在相同搏出量时减少了跨瓣血流量，减轻了功能性二尖瓣狭窄的显著影响^{175,176,181,182}。

运动或多巴酚丁胺负荷试验可有助于判断二尖瓣修补术后瓣口的功能性狭窄。这些试验应考虑用于术后有持续或反复症状且静息时平均跨瓣压差 $>3\text{mmHg}$ 的病人以判断瓣膜是否狭窄。二尖瓣平均跨瓣压差的绝对增加 $\geq 7\text{mmHg}$ 且伴有峰值运动时肺动脉收缩压的绝对增加 $\geq 50\text{mmHg}$ ，提示存在功能性二尖瓣狭窄^{175,180-182}。

关键点

对于静息时跨瓣压差轻度-中度增加的人工主动脉瓣或二尖瓣，运动负荷试验有助于证实：（1）显著的人工瓣膜狭窄或人工瓣膜不匹配；（2）症状的状况。主动脉瓣或二尖瓣人工瓣膜伴有静息时有效瓣口面积较小或异常多普勒速度指数的低流量状态时，低剂量多巴酚丁胺试验可帮助区分真正显著的人工瓣膜功能不全或不匹配与假性功能不全。二尖瓣成形术后且静息时跨瓣压差轻度增加并伴有症状时，运动或多巴酚丁胺试验有助于证实功能性二尖瓣狭窄的存在。

肺动脉高压和肺动脉压估测

已经明确肺动脉高压病人（静息时平均肺动脉压 $\geq 25\text{mmHg}$ ）¹⁸³及前文所述的多种心脏疾病状况（如二尖瓣和主动脉瓣疾病、心肌病和舒张期负荷试验时呼吸困难）下的肺动脉压力随运动而增加。运动时肺动脉压力增加和/或右室功能不全的形成有显著的临床意义，一般预示预后较差。因此，负荷超声心动图对评价已知或疑似肺动脉高压发挥了一定的作用¹⁸⁴。

符合试验目标的分级半卧位运动负荷超声心动图是首选方法。运动后采集的图像可靠性较差，因为肺动脉收缩压会很快恢复到基础水平（3-5 分钟内最多会下降 25%）^{184,185}。多普勒数据采集应在试验结束 1 分钟内完成。对有肺动脉高压和高原性肺水肿（HAPE）风险的病人，可采用低氧挑战试验替代负荷试验。低氧挑战试验的优点是病人静止不用运动，因而容易采集图像。虽然有许多低氧方案包括低氧仓内评估可以应用，但采用面罩给予含有 12%氧气和 88%氮气的混合气体（相当于海拔 15000 英尺，约 4500 米）是完全可行的¹⁸⁶。病人接受低氧处理 90-120 分钟，并在低氧挑战试验前、中和后期，接受血流动力学和血氧饱和度评估以及多普勒超声心动图检查。

在负荷试验过程中，图像和多普勒数据在每个负荷级别中均应采集。造影剂可在右室图像采集中有所帮助，可增强三尖瓣反流的多普勒信号，对肺动脉高压患者应用是安全的¹⁸。采取的图像最少应包括三尖瓣反流速度、肺动脉瓣反流速度（如有可能）、右室大小和功能（TAPSE）、侧壁瓣环的组织多普勒 S 波、和游离壁收缩期应变；（这些指标在正常受试者可增加 50%）¹⁸⁷，心输出量，以及根据转诊指征有时需包括左室大小和功能。肺动脉收缩压按收缩期三尖瓣反流压差加上右房压计算^{183,184}。运动负荷试验时右房压值通常可直接假定为 5 或 10mmHg，然而，这一假设会低估负荷时的肺动脉收缩压。正如推荐用于静息时负荷超声心动图那样，根据超声图像上右房大小和下腔静脉塌陷估测静息时右房压的方法³¹已用于负荷超声心动图，尽管相应的验证研究不多¹⁸⁸。

总肺血管阻力（PVR）可用三尖瓣反流速度峰值与右室流出道时间速度积分的比值和多普勒测得的肺动脉平均压除以心输出量进行估测¹⁸⁹。由于低氧可以引起肺动脉收缩，负荷多普勒超声评价肺动脉压力时应监测并报告氧饱和度。最后，由于肺动脉压是一个流量依赖性变量，在贫血、甲亢和运动时会有增加现象。

为优化可行性和诊断准确性，许多技术上的想法值得强调：（1）多普勒速度测量值受取样线角度影响，因此需多个切面测量，

以确保获得最大多普勒速度信号，且在负荷试验时应在相同切面获取速度信号。（2）如果三尖瓣反流频谱不清晰，可以静脉注射震荡后的生理盐水或造影剂，多会使反流频谱更清晰完整，便于测量峰值反流速度（图 24）¹⁹⁰。（3）对于所有的多普勒信号，尤其是注射震荡的生理盐水后获取的信号，操作者必须注意要测量真正的最大的多普勒信号，而非频谱上微弱或低噪音信号，避免高估反流速度，导致平方后明显高估压力值。

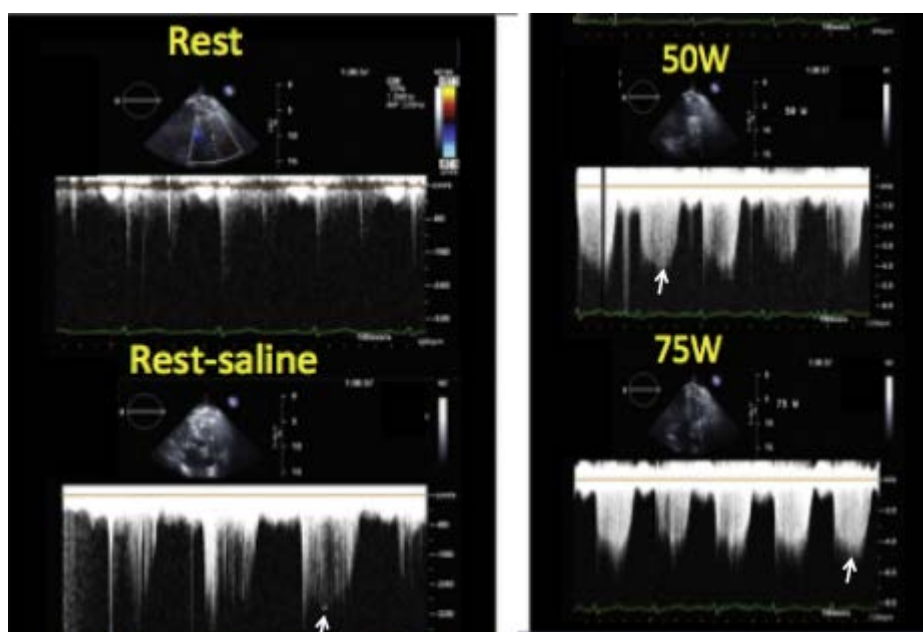


图 24 静脉注射生理盐水的多普勒负荷超声心动图。静息时，三尖瓣反流很少，无法准确测量反流速度。静脉注射生理盐水后，可得到完整的反流频谱，测量静息时的三尖瓣反流峰值速度，以及不同运动级别时的三尖瓣反流速度。Rest: 静息时；Rest-saline:静息时-生理盐水

正常人运动时的肺动脉压力

对正常受试者的大型队列研究表明，运动时肺动脉压力随运动的增加变化很大，仅部分原因与运动强度有关。Grünig 等的研究表明正常人运动时三尖瓣反流速度呈双峰分布，在低氧挑战试验时，约 5-10%的正常受试者会有肺动脉压力增高反应^{186,191}。三尖瓣反流速度 $>3.1\text{m/s}$ (肺动脉收缩压 = $38\text{mmHg} + \text{右房压}$, $\text{SPAP} = 38\text{mmHg} + \text{RAP}$) 时，可作为说明运动时肺动脉压力异常的临界值^{30,185,192,193}，应除外老人和大负荷(160W)下的运动员，因其在非疾病状态下运动时也会有肺动脉压升高的表现^{30,194}。

高原性肺水肿与慢性高原病易感性的筛查

大约 10%的人在爬到 15000 英尺（约 4500 米）时会发生潜在的威胁生命的高原性肺水肿。缺氧引起的肺动脉高压似乎是一个关键的病理生理因素。在低海拔时低氧处理或运动负荷试验时肺动脉压力的异常增高，可识别高原性肺水肿易感者¹⁸⁶。运动多普勒负荷超声心动图也被发现可用于鉴别有慢性高原病发病风险的病人，这些病人在运动时有肺动脉压升高和右室功能减退^{195,196}。

高风险病人的肺动脉高压筛查

尽管肺动脉高压比较罕见，每百万人患病率估计为 30 - 50 例，但某些人群肺动脉高压发病风险显著增高¹⁹⁷。已经建议对高危病人每年进行静息经胸超声心动图筛查，包括已知的遗传突变性肺动脉高压患者及家族性肺动脉高压的一级亲属、硬皮病患者、门静脉高压患者、成人镰状细胞病、以及 HIV 感染者¹⁹⁷。虽然负荷超声心动图在肺动脉高压筛查评估中的作用应以个案为基础进行考虑，有大量证据表明负荷超声心动图可识别有患病风险或处于病情进展早期的病人^{186,188,198-200}。而研究表明，与单纯关注运动时的肺动脉压力相比，运动对肺血管阻力的评估敏感性更高²⁰¹。肺动脉收缩压和心输出量的测量分别在静息和负荷试验时进行。肺血管阻力动态曲线的较为陡峭的斜率提示肺动脉高压的发病风险增加²⁰¹。此外，用 Abbas 等的方程式估测静息时肺血管阻力（相当于三尖瓣反流速度峰值和右室流出道时间速度积分的比值）的方法也可考虑用于负荷试验评估^{202,203}。

确诊的肺动脉高压患者的负荷超声心动图检查

对于肺动脉高压患者，轻度运动即可引起肺动脉压力增加^{182,204}。然而，运动负荷多普勒评估静息时已知患有肺动脉高压的病人的肺动脉压力的临床价值尚未证实²⁰⁵。肺动脉高压病人的肺动脉压升高程度与预后的关系尚不明确²⁰⁶。肺动脉高压病人的结局最终取决于右室对负荷的反应^{206,207}。因此右室功能的超声评估引起了更多的关注，尤其是二维斑点追踪应变和三维容积等新技术的应用^{208,209}。然而，静息时右心衰竭的明显表现通常仅在疾病晚期时才会出现，因此负荷试验评估右室收缩储备可能有一定的价值。肺动脉压力不能随运动增加，也许可作为心肌收缩储备受损的间接替代表现，与较差的结局有关²¹⁰。其他的研究表明，与对照组相比，传统的右室收缩功能测量指标在肺动脉高压组的增加较小¹⁸。Sharma 及其同事最近用低剂量多巴酚丁胺负荷试验（剂量为 5、10、15、20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）评估肺动脉高压病人的心脏收缩储备，肺动

脉高压病人增加右室收缩的能力受损；而且，右室收缩储备与运动能力有关²¹¹。

关键点

运动负荷多普勒超声评估肺动脉压力是可行的，并建议可作为评估呼吸困难的辅助方法。结合评估肺动脉压力，对进行负荷超声心动图试验的疑似肺动脉高压病人应评估右室功能和氧饱和度。卧位踏车或低氧挑战多普勒超声可考虑用于评价肺动脉高压患病风险增加的病人，并可用于筛查高原性肺水肿和慢性高原病。虽然负荷试验在肺动脉高压病人的应用还缺乏证据，但可能有助于评估右室收缩储备。

运动员心脏

对于运动员，应用等张运动或等长运动（握力）负荷超声心动图除能评价心肌缺血外，还可有三个不同的临床相关目标：（1）心室内压力阶差（左室流出道连续波多普勒探查）；（2）肺血流动力学（即肺动脉收缩压、左室充盈压）、以及二尖瓣反流的变化（彩色多普勒）；（3）肺部超声检测肺淤血（B 线）。这些超声心动图结果可以解释出现症状的运动员发生胸痛、近似晕厥和呼吸困难等症状的原因⁴。

运动试验可以提供关于运动员的心脏功能、心肌储备、运动能力以及心律失常等有价值的信息²¹²。对主诉呼吸困难或晕厥倾向的左室肥大运动员可进行常规运动负荷试验。运动时或运动后即刻出现症状时左室流出道压力阶差 $>50\text{mmHg}$ 可能为一个提示性发现³⁷。然而，有症状的运动员在运动过程中出现压力阶差是个常见发现²¹³，该发现有助于将所报告的症状（运动后头晕或晕厥）与潜在的病因相关联（左室流出道压力阶差形成）。

有些运动员，尤其是耐力型运动员，静息时左室 EF 值可较低，但在运动时可调出非常大量的左室容量^{214,215}。运动时 EF 值的明显增加表明静息时低 EF 值与显著的左室收缩功能不全无关²¹²。

肺部超声探查到的 B 线，亦称作肺超声

彗星尾征，是直接探查血管外肺水肿的简便有用的影像方法^{83,84}。在胸部前壁扫查，每个肋间的B线数量可以累加。负荷肺部超声（运动中或运动后立即探查B线）在心力衰竭和极端生理状态下这两种不同的状态下应用是有意义的。对于高海拔登山者、健康优秀运动员呼吸暂停和潜水员或水下作业的渔民以及从事铁人三项或者马拉松等的极限运动员，可在无肺水肿症状下检测到B线²¹⁶⁻²¹⁸。

关键点

如果怀疑运动员患有心脏运动性梗阻，或者其自诉有头晕或晕厥等可能与心室内压力阶差增加有关的症状，可进行负荷超声心动图检查。运动负荷试验时左室EF明显增加表明运动员的左室收缩功能正常。

先天性心脏病

负荷超声心动图已用于多种先天性心脏病，包括房间隔缺损、主动脉缩窄、单心室、右室体循环以及法洛氏四联症术后。

房间隔缺损

负荷超声心动图用于房间隔缺损可评价心肌性能和肺血流动力学^{218,219}。虽然药物负荷试验也可用于评价心肌功能，但运动试验是评价先天性心脏病肺血流动力学的首选²²⁰。

负荷试验对右室影响的数据罕见。在一项房间隔缺损开放和闭合病人的踏车负荷试验中，右心室面积变化分数(RVFAC)的增加与肺动脉收缩压在最大运动时呈负相关，与最大耗氧量呈正相关²²¹。两个结果均表明肺动脉收缩压对右室负荷的显著作用。

静息时肺动脉收缩压的增加与房间隔缺损不良预后有关²²²。静息时正常的肺动脉收缩压似乎说明了肺血流动力学的正常。然而，在一些房间隔缺损患者（无论缺损开放还是关闭），静息时肺动脉收缩压正常，但踏车试验时可观察到肺动脉收缩压明显增加²¹⁶。当房缺在较大年纪（≥34岁）关闭时，这一现象更常见。运动试验时相应的

肺动脉收缩期血流图谱斜率较陡峭表明肺血管阻力动力性增加，并有微小肺血管损伤^{220,223}。动力性肺血管阻力增加的临床意义还不明确，但似乎与最大耗氧量有关。异常的动力性肺血管反应似乎与右房增大和三尖瓣反流明显增加有关^{201,224}。肺血管阻力的异常动力性反应的预后意义目前尚不确定。Gabriels等的研究未能证明房间隔缺损病人肺血管阻力的动力性增加是否与后期发生的肺动脉高压有关²⁰¹。近期的数据表明，肺血管阻力的动力性反应可能在肺血管舒张治疗后得到缓解²²⁵，提示轻度或早期肺血管病变可能会被逆转。

关键点

负荷超声心动图可能对房间隔缺损病人有作用。踏车试验可用于评价房间隔缺损开放和闭合病人的右室性能。在最大运动负荷时右室性能与肺动脉收缩压间接相关。踏车试验或许可用于观察房缺病人肺血管阻力的动力性增加，该动力性增加推测可能与肺微小血管病变有关。

法洛氏四联症

法洛氏四联症矫治术包括缓解右室流出道梗阻和修补室间隔缺损。术后最常见的残留问题是严重的肺动脉瓣反流导致的进行性右室扩张和功能不全²²⁶。负荷超声有助于鉴别右室和左室功能不全早期征兆。运动试验因更符合生理性最为常用。Lamia Ait-Ali等观察了128例年轻人在法四修补术后右室对负荷试验的反应²²⁷。运动试验中有74例病人右心室面积变化分数增加，有49例不但没有增加反而减少，这些差异变化的临床意义尚不明确。运动负荷试验也应用于法四术后的儿童病患，可以发现运动时左右心室收缩不同步的指标明显增加²²⁸。同一研究组发现，运动试验时，随心率增快右室等容收缩期心肌加速度反应迟钝^{229,230}，这表明右室和左室对运动的反应减小。Hasan等观察了20例有右室流出道残留梗阻的病人，采用运动试验评价其运动时右室功能的反应。评估了经导管肺动脉瓣植入术前、后运动试验结果²³¹，发现介入治疗后

静息时和峰值运动时右室面积变化分数和右室整体应变显著增加。关于运动超声心动图在法洛氏三联症病人中的临床应用需要进一步的数据研究。

关键点

运动超声心动图可用于研究法洛氏三联症右室和左室的收缩储备。右室功能可通过测量右室面积变化分数、TAPSE 和心肌组织多普勒速度研究。需要进一步数据来证明这种方法的临床效用。

主动脉缩窄治疗后

主动脉缩窄外科或介入治疗后患者可存在残余狭窄，并有发展为系统性动脉高压的风险，影响长期预后²³²。负荷试验可用于发现亚临床高血压。运动引发的系统性高血压（峰值收缩压>200mmHg）可以预测成

人主动脉缩窄术后慢性高血压²³³。儿童和年轻成人主动脉支架术后运动的峰值血压与左室质量指数相关²³⁴。运动试验也可用于评价主动脉动态残余压力阶差（图 25）。静息状态下很难评估主动脉再缩窄，运动试验则可用于评估运动时残余主动脉弓梗阻²³⁵。结合系统性高血压，运动时狭窄近端主动脉弓压力阶差明显（在任何运动级别时平均压差 $\geq 30\text{mmHg}$ ），是有相关临床意义的发现，并可能需要进一步的检查和治疗²³⁶。成年主动脉缩窄病人显示了异常的收缩反应，即随心率增加，心肌等容加速度和组织多普勒 s' 峰的增加趋势变缓²³⁷。有意思的是，心肌等容加速斜率与运动导致的收缩压和舒张期血压增高相关。这可能表明，运动时后负荷的增加对心肌收缩功能有影响，或者说心肌等容加速度取决于后负荷。

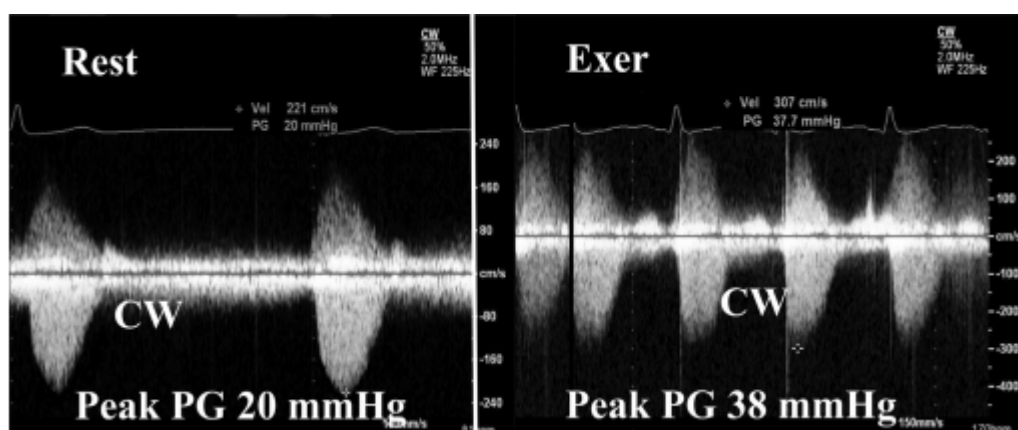


图 25 一名 14 岁残余主动脉缩窄修复术病人的负荷连续波多普勒。运动前的连续波多普勒测得静息时血流速度轻度增加（左图）。在最大运动负荷时，峰值速度轻度增加（右图），说明没有明显梗阻。Rest: 静息时；Exer: 运动时；Peak: 峰值

关键点

对于主动脉缩窄，运动超声心动图可用于评价血压变化和主动脉弓及远端残留的压力阶差，以及心肌对运动的反应。峰值血压异常似乎与慢性高血压和左室质量指数增加有关。发现主动脉缩窄修复术后患者对运动试验的收缩反应减弱。临床意义有待进一步证实。

单心室

运动负荷试验可用于评估单心室病人

运动和工作能力²³⁸⁻²⁴⁰。然而，负荷超声心动图评估此类病人的可用数据太少了。

由于心脏解剖结构、特别是心室形态的多变性，负荷超声心动图的应用具有独特的挑战性。对于右室形态单心室，由于尚未建立标准方法，评估心肌收缩性能非常难。对于左室形态单心室，尽管缺乏形态良好的右室、缺乏正常心室间的相互作用均影响到左室，仍可采用传统的功能性评价方法进行评估（图 26）。

单心室的负荷超声心动图可有助于收

集相关数据，并与运动试验中常规进行的心电图和代谢分析相结合。负荷试验分阶段成像可有助于在心脏后负荷逐级增加时直观地评估心肌收缩性。负荷过程中的应变成像可允许更详细地分析心肌力学²⁴²。随运动增加对瓣膜反流或狭窄以及血管的病变所做的多普勒评估可有助于外科手术规划²⁴³。

右室体循环

先天性矫正型大动脉转位和大动脉转位行心房内调转术后，形态右心室在功能上是体循环心室，三尖瓣则是体循环的房室瓣。慢性体循环压力可导致右心室功能不全、三尖瓣反流增加以及心力衰竭²⁴⁴。理论上讲，负荷超声心动图可提供更多的负荷期间心肌收缩储备信息（图 27）和三尖瓣情况。行 Mustard 修补术的术后病人，运动能力的独立预测因子——体循环心室功能常常会受到抑制²⁴⁵。多巴酚丁胺试验时搏出量不增加而 EF 值增加²⁴⁶。由于心房内调转术时心房内板障的使用，心室的前负荷不足可以解释运动时搏出量的增加不足。最后，Vogt 等发现多巴酚丁胺负荷试验时等容收缩期心肌加速度增加与脑钠肽水平相关²⁴⁷。多巴酚丁胺试验时，矫正型大动脉转位的整体室壁运动增强幅度小于健康对照组，试验过程中，病人的节段室壁增厚明显小于对照组，尤其室间隔和前壁。先天性矫正型大动脉转位的右室心肌缺血可导致右心功能不全。

关键点

多巴酚丁胺或可有助于评估体循环右心室的功能、室壁增厚程度和节段性室壁运动异常。多巴酚丁胺试验的超声心动图结果可能与病人的心脏功能状态及神经内分泌激素水平有关。

培训和技能

虽然目前负荷超声心动图仅在为数有限的心脏科和超声心动图室应用，但越来越多的证据表明检查的需求增加，进而需要对更多的操作人员进行培训。负荷超声心动图

应用于冠状动脉疾病所需的常规技术和培训要求也适用于其他适应症。负荷超声心动图评估本文所述的多种疾病或状况所需的其它技能可能较难获得，但更容易测量并且比评估心肌节段运动更宜量化。因此，这些应用可能较少依赖于主观性解释。启动和维护负荷超声心动图实验室的清单包括美国超声心动图学会推荐的培训要求（包括至少在监督培训下做 100 次负荷超声以及每个月至少 15 次的维护技能培训，并推荐进行与本文所述的专业研究相关的更多的经验培训）²，ACC/AHA 工作组的建议要求（包括心肺复苏的技能和不同药物优缺点的知识），以及欧洲心血管影像学会提出的工作人员和组织/设备要求（包括随时可用的复苏设施，每个实验室每年至少进行 100 次负荷超声试验）²⁴⁸⁻²⁵⁰。作为额外要求，美国超声心动图学会心血管超声研究委员会建议心脏超声医师进行辐射安全专业课程，因为超声心动图（更多是负荷超声心动图）经常针对于注射了放射性核素用于心肌灌注研究的辐射-发射（热）患者进行检查²⁵⁰。这可导致超声医师每次做检查时都在显著的辐射暴露下（高达 0.5 mSv，大约相当于 25 次胸部 X 射线），长期接触会有显著的累积风险，特别是女性、年轻人和孕妇、以及可能需要更长扫查时间的人（如超声初学者包括学生和研究人员）令人担忧²⁵⁰。负荷超声心动图培训需要将运动负荷和药物负荷试验的暴露因素结合，包括病人的选择、负荷模式的选择、负荷试验的监测和所有诊断信息的整合²⁵¹。

最新的指南指出的负荷超声心动图的检查需求增加、对放射线暴露和其他成像技术成本的关注以及负荷超声的适应症和应用范围的扩大（大大超越冠心病），只能通过优化培训、心脏病学专业人员和资源来实现。

摘要和未来方向

负荷超声心动图试验在非缺血性心脏病中的临床应用在不断进展。该试验可采用一系列方式评估某个病人的诊断、风险分层、

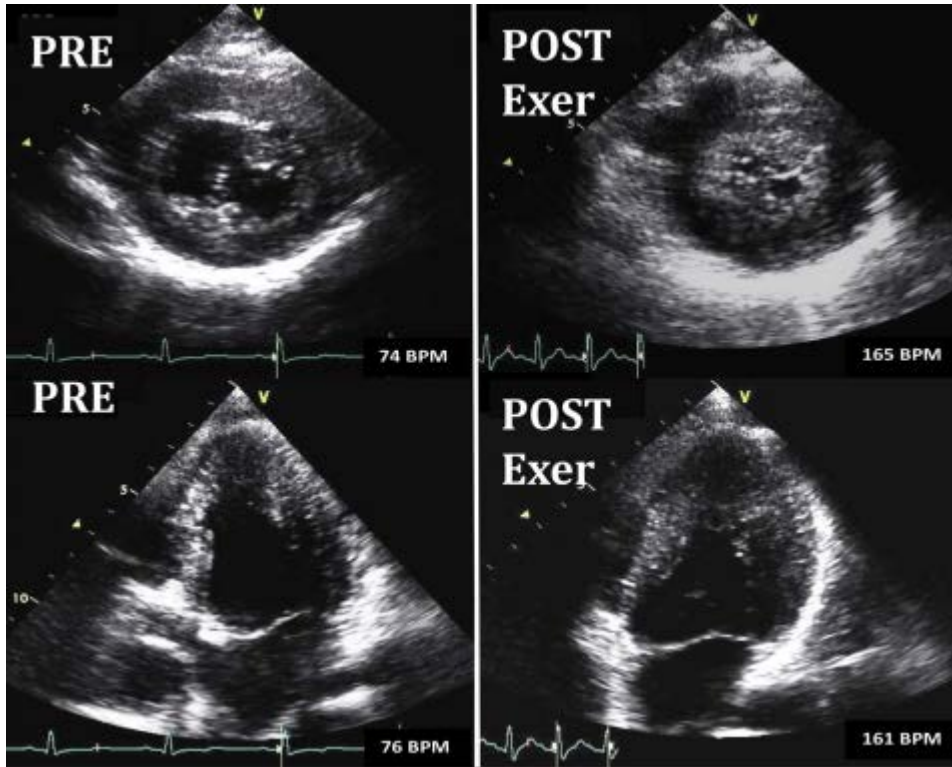


图 26 一名 13 岁的三尖瓣闭锁和单心室病人的运动超声心动图，静息时（PRE）和峰值运动时（POST Exer）的胸骨旁短轴（上图）和四腔心切面（下图）收缩末期图像。图像显示出所期望的整体心肌增厚、收缩末容积明显减少。

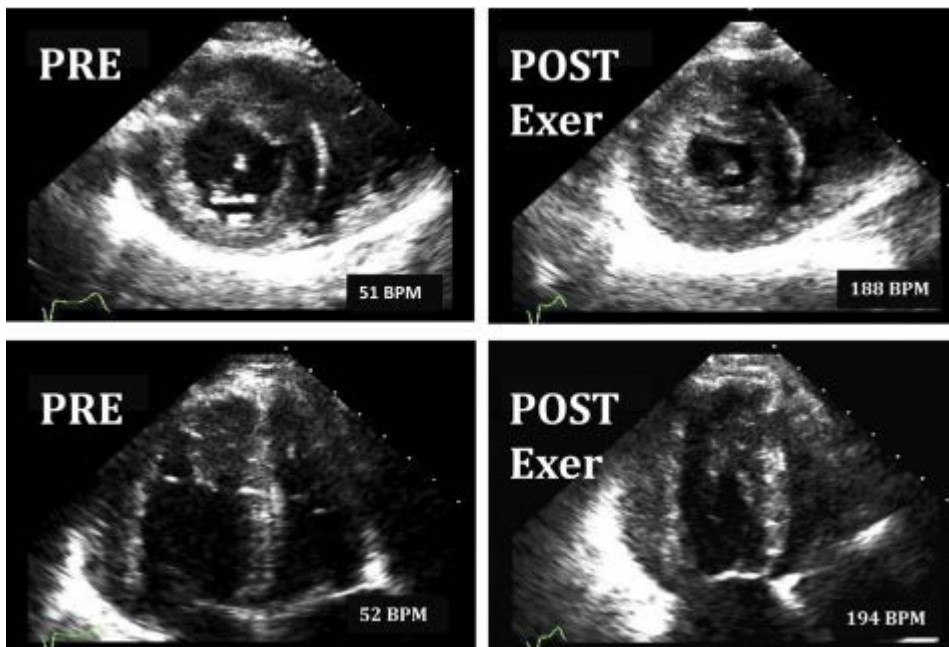


图 27 一名内脏转位合并矫正型大动脉转位病人的负荷超声心动图，其形态右心室是体循环心室。静息时（PRE）和峰值负荷运动时（POST Exer）的胸骨旁短轴和四腔心切面收缩末期图像，运动后图像显示所期望的整体心肌增厚和基底段向心尖段缩短、右心室收缩末期容积减少。

随访和疗效评价。虽然指南建议应用负荷超声心动图很多呼吸困难、瓣膜性心脏病和肥厚性心肌病，但需要更多的信息来了解负荷试验在其他心肌病、先天性心脏病和肺动脉高压中的作用。还需要了解负荷试验对改善患者结局的相关作用信息。另外，在某些情况下，通过结合负荷超声心动图与全面的经胸超声心动图²⁵³，或通过结合缺血评估与其他病情评估，或许取得更好的效果。变形成像和多维成像也可以提高负荷超声心动图试验的可利用性。负荷超声心动图试验具有非凡的功能多样性，扩展使用可能性很大。

审阅者

本文由 2014-2016 年度 EACVI 科学文献委员会成员和外部评审专家审阅。

EACVI 评审专家包括：associate professor Kristina Haugaa, professor Bernard Cosyns, associate professor Maurizio Galderisi, professor Philipp A. Kaufmann, professor Nuno Cardim, doctor Denisa Muraru, doctor Massimo Lombardi, doctor Victoria Delgado, professor Luc Pierard, doctor Rosa Sicari.

本文由 2015-2016 ASE 指南&标准委员会、2015-2016 ASE 董事会和 2016-2017 执行委员会成员审阅。

ASE 评审专家包括：Deborah A. Agler, RCT, RDCS, FASE, Federico M. Asch, MD, FASE, Merri L. Bremer, EdD, RN, EDCS, ACS, FASE, Benjamin Byrd, MD, FASE, Hollie D. Carron, RDCS, FASE, Frederick C. Cobey, MD, FASE, Meryl Cohen, MD, FASE, Benjamin Eidem, MD, FASE, Fadia Makarem Ezzeddine, RT, RCS, FASE, Craig Fleishman, MD, FASE, Neal Gerstein, MD, FASE, Yvonne E. Gilliland, MD, FASE, Aasha S. Gopal, MD, FASE, Sandra Hagen-Ansert, RDCS, RDMS, MS, FASE, Stephen Heitner, MD, FASE, Lanqi Hua, RDCS, FASE, Soo H. Kim, MD, MPH, RPVI, FASE, Allan L. Klein, MD, FASE, Joe R. Kreeger, ACS, RCCS, RDCS, FASE, Jonathan R.

Lindner, MD, FASE, Sunil Mankad, MD, FASE, Tasneem Naqvi, MD, FASE, Maryellen H. Orsinelli, RN, RDCS, FASE, Andy Pellett, PhD, RCS, RDCS, FASE, Patricia A. Pellikka, MD, FASE, Sue D. Phillip, RCS, FASE, Juan Carlos Plana, MD, FASE, Vera H. Rigolin, MD, FASE, Brad J. Roberts, ACS, RCS, FASE, Lawrence G. Rudski, MD, FASE, Vandana Sachdev, MD, FASE, Anita Sadeghpour, MD, FASE, Fadi Shamoun, MD, FASE, Elaine Shea, ACS, RCS, RCCS, FASE, Roman M. Sniecinski, MD, FASE, Raymond F. Stainback, MD, FASE, Cynthia Taub, MD, FASE, Steven Walling, RCS, RDCS, FASE, Neil J. Weissman, MD, FASE, Susan E. Wiegers, MD, FASE.

*注意事项和免责声明：*本报告由 EACVI 和 ASE 提供，作为给会员的礼节性参考资料。本报告仅提供建议，不应作为对任何员工进行医疗实践决策或针对任何雇员采取纪律处分的唯一依据。本报告包含的声明和建议主要依据专家意见，而非科学验证数据。EACVI 和 ASE 对本报告中的信息的完整性或准确性不作任何明示或暗示的保证，包括适用于特定目的的适销性或保证。在任何情况下，EACVI 或 ASE 对您、您的患者或任何其他第三方对您或其他方依赖此信息所作出的任何决定或采取的行动均不承担责任。您采用此信息并非构成了 EACVI / ASE 提供的医疗建议，也不会因 EACVI / ASE 与您的患者或任何其他他人之间建立任何医患关系。

补充数据

补充数据可在此网址获得：
<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.10.016>.

参考文献

1. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress

- echocardiography expert consensus statement – executive summary. *Eur Heart J* 2009;30:278-89.
2. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1021-41.
3. Cheitlin MD. Stress echocardiography in mitral stenosis: when is it useful? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:402-4.
4. Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35:1033-40.
5. Picano E, Mathias W Jr., Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. *Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. Lancet* 1994;344:1190-2.
6. Lattanzi F, Picano E, Adamo E, Varga A. Dobutamine stress echocardiography: safety in diagnosing coronary artery disease. *Drug Saf* 2000;22: 251-62.
7. Varga A, Garcia MA, Picano E. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol* 2006;98:541-3.
8. Kane GC, Hepinstall MJ, Kidd GM, Kuehl CA, Murphy AT, Nelson JM, et al. Safety of stress echocardiography supervised by registered nurses: results of a 2-year audit of 15,404 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:337-41.
9. Wuthiaropas P, Wiste JA, McCully RB, Kane GC, Scott CG, Pellikka PA. Neuropsychiatric symptoms during 24 hours after dobutamine-atropine stress testing: a prospective study in 1,006 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:367-73.
10. Varga A, Picano E, Lakatos F. Fatal ventricular fibrillation during a lowdose dobutamine stress test. *Am J Med* 2000;108:352-3.
11. Poliner LR, Dehmer GJ, Lewis SE, Parkey RW, Blomqvist CG, Willerson JT. Left ventricular performance in normal subjects: a comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions. *Circulation* 1980;62:528-34.
12. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Sicari R, Picano E. Prognostic implications of coronary flow reserve in left anterior descending coronary artery in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008; 102:926-32.
13. Lowenstein JA, Caniggia C, Rouse G, Amor M, Sanchez ME, Alasia D, et al. Coronary flow velocity reserve during pharmacologic stress echocardiography with normal contractility adds important prognostic value in diabetic and nondiabetic patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27: 1113-9.
14. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88:1009-86.
15. Bombardini T, Costantino MF, Sicari R, Ciampi Q, Pratali L, Picano E. End-systolic elastance and ventricular-arterial coupling reserve predict cardiac events in patients with negative stress echocardiography. *Biomed Res Int* 2013;2013:235194.
16. Ling LH, Christian TF, Mulvagh SL, Klarich KW, Hauser MF, Nishimura RA, et al. Determining myocardial viability in chronic ischemic left ventricular dysfunction: A prospective comparison of rest-redistribution thallium 201 single-photon emission computed tomography, nitroglycerin-dobutamine echocardiography, and intracoronary myocardial contrast echocardiography. *Am Heart J* 2006;151: 882-9.
17. Lin SS, Roger VL, Pascoe R, Seward JB, Pellikka PA. Dobutamine stress Doppler hemodynamics in patients with aortic stenosis: feasibility, safety, and surgical correlations. *Am Heart J* 1998;136:1010-6.
18. Abdelmoneim SS, Bernier M, Scott CG, Dhoble A, Ness SA, Hagen ME, et al. Safety of contrast agent use during stress echocardiography in patients with elevated right ventricular systolic pressure: a cohort study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:240-8.
19. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss C, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
20. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure

in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-9.

21. Ha JW, Oh JK, Pellikka PA, Ommen SR, Stussy VL, Bailey KR, et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:63-8.

22. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1891-900.

23. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography (ASE) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016.in press.

24. Choi EY, Shim CY, Kim SA, Rhee SJ, Choi D, Rim SJ, et al. Passive leg-raise is helpful to identify impaired diastolic functional reserve during exercise in patients with abnormal myocardial relaxation. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:523-30.

25. Ha JW, Lulic F, Bailey KR, Pellikka PA, Seward JB, Tajik AJ, et al. Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults. *Am J Cardiol* 2003;91:114-5.

26. Oh JK, Kane GC. Diastolic stress echocardiography: the time has come for its integration into clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27: 1060-3.

27. Kane GC, Sachdev A, Villarraga HR, Ammash NM, Oh JK, McGoon MD, et al. Impact of age on pulmonary artery systolic pressures at rest and with exercise. *Echo Res Prac* 2016;3:53-61.

28. Ha JW, Choi D, Park S, Shim CY, Kim JM, Moon SH, et al. Determinants of exercise-induced pulmonary hypertension in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Heart* 2009;95:490-4.

29. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal

cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1031-41.

30. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1662-3.

31. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.

32. Shim CY, Kim SA, Choi D, Yang WI, Kim JM, Moon SH, et al. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise. *Heart* 2011;97:1417-24.

33. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3: 149-56.

34. Gorcsan J III, Deswal A, Mankad S, Mandarino WA, Mahler CM, Yamazaki N, Katz WE. Quantification of the myocardial response to low-dose dobutamine using tissue Doppler echocardiographic measures of velocity and velocity gradient. *Am J Cardiol* 1998;81:615-23.

35. Duncan AM, Lim E, Gibson DG, Henein MY. Effect of dobutamine stress on left ventricular filling in ischemic dilated cardiomyopathy: pathophysiology and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:488-96.

36. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-79.

37. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of

- the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:280.
38. Argulian E, Chaudhry FA. Stress testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;54:477-82.
39. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e212-60.
40. Nistri S, Olivetto I, Maron MS, Ferrantini C, Coppini R, Grifoni C, et al. b Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;110:715-9.
41. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 83-99.
42. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link M, Lesser JR, Chan RH, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1915-28.
43. Spirito P. The dawn of a better day for patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1929-30.
44. Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Nichols BA, Monahan KH, Tajik AJ. Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. A new observation. *Circulation* 1992;86:1429-32.
45. Marwick TH, Nakatani S, Haluska B, Thomas JD, Lever HM. Provocation of latent left ventricular outflow tract gradients with amyl nitrite and exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;75:805-9.
46. Feiner E, Arabadjian M, Winson G, Kim B, Chaudhry F, Sherrid MV. Postprandial upright exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2487-8.
47. Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E. The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:191-200.
48. Panza JA, Maris TJ, Maron BJ. Development and determinants of dynamic obstruction to left ventricular outflow in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1398-405.
49. Peteiro J, Fernandez X, Bouzas-Mosquera A, Monserrat L, Mendez C, Rodriguez-Garcia E, et al. Exercise echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging to predict outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16: 423-32.
50. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 2219-25.
51. Desai MY, Bhonsale A, Patel P, Naji P, Smedira NG, Thamilarasan M, et al. Exercise echocardiography in asymptomatic HCM: exercise capacity, and not LVoutflow tract gradient predicts long-term outcomes. *JACC Cardiovascular imaging* 2014;7:26-36.
52. Donal E, Rozoy T, Kervio G, Schnell F, Mabo P, Carre F. Comparison of the heart function adaptation in trained and sedentary men after 50 and before 35 years of age. *Am J Cardiol* 2011;108:1029-37.
53. Schnell F, Donal E, Bernard-Brunet A, Reynaud A, Wilson MG, Thebault C, et al. Strain analysis during exercise in patients with left ventricular hypertrophy: impact of etiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26: 1163-9.
54. Barac I, Upadya S, Pilchik R, Winson G, Passick M, Chaudhry FA, et al. Effect of obstruction on longitudinal left ventricular shortening in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1203-11.

55. Butz T, van Buuren F, Mellwig KP, Langer C, Plehn G, Meissner A, et al. Two-dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:91-100.
56. Lafitte S, Reant P, Touche C, Pillois X, Dijos M, Arsac F, et al. Paradoxical response to exercise in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a new description of outflow tract obstruction dynamics. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:842-50.
57. Reant P, Reynaud A, Pillois X, Dijos M, Arsac F, Touche C, et al. Comparison of resting and exercise echocardiographic parameters as indicators of outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:194-203.
58. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, Ballard DJ, Fuster V, Gersh BJ. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy: a population based study. *Ann Intern Med* 1992;17:117-23.
59. Suwa M, Otake Y, Moriguchi A, Ito T, Hirota Y, Kawamura K, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for prediction of response to beta blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1997;133:353-8.
60. Kawano S, Iida K, Fujieda K, Iida K, Fujieda K, Yukisada K, et al. Response to isoproterenol as a prognostic indicator of evolution from hypertrophic cardiomyopathy to a phase resembling dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:687-92.
61. Ryerson AB, Border WL, Wasilewski-Masker K, Goodman M, Meacham L, Austin H, et al. Assessing anthracycline-treated childhood cancer survivors with advanced stress echocardiography. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:502-8.
62. Civelli M, Cardinale D, Martinoni A, Lamantia G, Colombo N, Colombo A, et al. Early reduction in left ventricular contractile reserve detected by dobutamine stress echo predicts high-dose chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Int J Cardiol* 2006;111:120-6.
63. Cheung YF, Yu W, Li SN, Lam WW, Ho YC, Wong SJ, et al. Dynamic dyssynchrony and impaired contractile reserve of the left ventricle in beta-thalassaemia major: an exercise echocardiographic study. *PLoS One* 2012;7:e45265.
64. Park S, Seo HS, Shim CY, Choi EY, Ko YG, Choi D, et al. Effect of geometric remodeling on left ventricular longitudinal contractile reserve in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:246-50.
65. Galderisi M, de Simone G, Innelli P, Turco A, Turco S, Capaldo B, et al. Impaired inotropic response in type 2 diabetes mellitus: a strain rate imaging study. *Am J Hypertens* 2007;20:548-55.
66. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, Margonato A. Stress echocardiography in heart failure. *Cardiovasc Ultrasound* 2004;2:11.
67. Pratali L, Picano E, Otaevic P, Vigna C, Palinkas A, Cortigiani L, et al. Prognostic significance of the dobutamine echocardiography test in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:1374-8.
68. Pratali L, Otasevic P, Neskovic A, Molinaro S, Picano E. Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a prospective, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. *J Cardiac Failure* 2007;13: 836-42.
69. Zile MR, Kjellstrom B, Bennett T, Cho Y, Baicu CF, Aaron MF, et al. Effects of exercise on left ventricular systolic and diastolic properties in patients with heart failure and a preserved ejection fraction versus heart failure and a reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013;6:508-16.
70. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114:2138-47.
71. Paraskevidis IA, Adamopoulos S, Kremastinos TH. Dobutamine echocardiographic study in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and prognostical borderline values of peak exercise oxygen consumption: 18-month follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1685-91.
72. Scrutinio D, Napoli V, Passantino A, Ricci A, Lagioia

- R, Rizzon P. Lowdose dobutamine responsiveness in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to exercise capacity and clinical outcome. *Eur Heart J* 2000; 21:927-34.
73. Jourdain P, Funck F, Fulla Y, Hagege A, Bellorini M, Guillard N, et al. Myocardial contractile reserve under low doses of dobutamine and improvement of left ventricular ejection fraction with treatment by carvedilol. *Eur J Heart Fail* 2002;4:269-76.
74. Drozd J, Krzeminska-Pakula M, Plewka M, Ciesielczyk M, Kasprzak JD. Prognostic value of low-dose dobutamine echocardiography in patients with dilated cardiomyopathy. *Chest* 2002;121:1216-22.
75. Cifra B, Dragulescu A, Brun H, Slorach C, Friedberg MK, Manlihot C, et al. Left ventricular myocardial response to exercise in children after heart transplant. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1241-7.
76. Sebbag L, Bergerot C, Jamal F, Roussoulieres A, Boissonnat P, Bastien O, et al. Alteration of the left ventricular contractile reserve in heart transplant patients: a dobutamine stress strain rate imaging study. *Transplant Proc* 2003;35:3072-4.
77. Nagueh SF, Mikati I, Weilbaecher D, Reardon MJ, Al-Zaghrini GJ, Cacula D, et al. Relation of the contractile reserve of hibernating myocardium to myocardial structure in humans. *Circulation* 1999; 100:490-6.
78. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
79. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Sicari R, Picano E. The independent prognostic value of contractile and coronary flow reserve determined by dipyridamole stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;99:1154-8.
80. Pratali L, Otasevic P, Rigo F, Gherardi S, Neskovic A, Picano E. The additive prognostic value of restrictive pattern and dipyridamole-induced contractile reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005;7:844-51.
81. Anderson KL, Jenq KY, Fields JM, Panebianco NL, Dean AJ. Diagnosing heart failure among acutely dyspneic patients with cardiac, inferior vena cava, and lung ultrasonography. *Am J Emerg Med* 2013;31:1208-14.
82. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1141-51.
83. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:356-63.
84. Agricola E, Picano E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Fragasso G, et al. Assessment of stress-induced pulmonary interstitial edema by chest ultrasound during exercise echocardiography and its correlation with left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:457-63.
85. Amanullah AM, Chaudhry FA, Heo J, Galatro K, Dourdoufis P, Brozena S, et al. Comparison of dobutamine echocardiography, dobutamine sestamibi, and rest-redistribution thallium-201 single-photon emission computed tomography for determining contractile reserve and myocardial ischemia in ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;84:626-31.
86. Franchini M, Traversi E, Cannizzaro G, Cobelli F, Pozzoli M. Dobutamine stress echocardiography and thallium-201 SPECT for detecting ischaemic dilated cardiomyopathy in patients with heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:109-15.
87. Duncan AM, Francis DP, Gibson DG, Henein MY. Differentiation of ischemic from non-ischemic cardiomyopathy during dobutamine stress by left ventricular long-axis function: additional effect of left bundle branch block. *Circulation* 2003;108:1214-20.
88. Ypenburg C, Sieders A, Bleeker GB, Holman ER, van der Wall EE, Schalij MJ, et al. Myocardial contractile reserve predicts improvement in left ventricular function after cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2007;154:1160-5.

89. Murin P, Mitro P, Valocik G, Spurny P. Global myocardial contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography predicts response to the cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2015;32:490-5.
90. Mizia-Stec K, Wita K, Mizia M, Szwed H, Nowalany-Kozielska E, Chrzanowski q, et al. Preserved contractile reserve in a dobutamine test for the prediction of a response to resynchronisation therapy in ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy – a multicenter ViaCRT study. *Int J Cardiol* 2014;172:476-7.
91. Gasparini M, Muto C, Iacopino S, Zanon F, Dicandia C, Distefano G, et al. Low-dose dobutamine test associated with interventricular dyssynchrony: a useful tool to identify cardiac resynchronization therapy responders: data from the LOW dose DObutamine stress-echo test in Cardiac Resynchronization Therapy (LODO-CRT) phase 2 study. *Am Heart J* 2012;163:422-9.
92. Chaudhry FA, Shah A, Bangalore S, DeRose J, Steinberg JS. Inotropic contractile reserve and response to cardiac resynchronization therapy in patients with markedly remodeled left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:91-7.
93. Senechal M, Lancellotti P, Magne J, Garceau P, Champagne J, Blier L, et al. Contractile reserve assessed using dobutamine echocardiography predicts left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy: prospective validation in patients with left ventricular dyssynchrony. *Echocardiography* 2010;27:668-76.
94. Senechal M, Lancellotti P, Garceau P, Champagne J, Dubois M, Magne J, et al. Usefulness and limitation of dobutamine stress echocardiography to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2010;27:50-7.
95. Ciampi Q, Pratali L, Citro R, Piacenti M, Villari B, Picano E. Identification of responders to cardiac resynchronization therapy by contractile reserve during stress echocardiography. *Eur J Heart Fail* 2009;11:489-96.
96. Lancellotti P, Senechal M, Moonen M, Donal E, Magne J, Nellessen E, et al. Myocardial contractile reserve during exercise predicts left ventricular reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:663-8.
97. Parsai C, Baltabaeva A, Anderson L, Chaparro M, Bijnens B, Sutherland GR. Low-dose dobutamine stress echo to quantify the degree of remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2009; 30:950-8.
98. Ghani A, Delnoy PP, Ottervanger JP, Ramdat Misier AR, Smit JJ, Adiyaman A, et al. Association of apical rocking with long-term major adverse cardiac events in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;17:146-53.
99. Ghani A, Delnoy PP, Ottervanger JP, Misier AR, Smit JJ, Adiyaman A, et al. Apical rocking is predictive of response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:717-25.
100. Stankovic I, Aaronson M, Smith HJ, Voros G, Kongsgaard E, Neskovic AN, et al. Dynamic relationship of left-ventricular dyssynchrony and contractile reserve in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2014;35:48-55.
101. Tournoux F, Singh JP, Chan RC, Chen-Tournoux A, McCarty D, Manzke R, et al. Absence of left ventricular apical rocking and atrial-ventricular dyssynchrony predicts non-response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13: 86-94.
102. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al., Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106:2194-9.
103. Seghato F, Shah DJ, Diluzio S, Bello D, Johnson MR, Cotts WG, et al. Relation between contractile reserve and improvement in left ventricular function with beta-blocker therapy in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;93:854-9.
104. Eichhorn EJ, Grayburn PA, Mayer SA, St John

- Sutton M, Appleton C, Plehn J, et al. Myocardial contractile reserve by dobutamine stress echocardiography predicts improvement in ejection fraction with betablockade in patients with heart failure: the Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *Circulation* 2003;108:2336-41.
105. Garbi M, Chambers J, Vannan MA, Lancellotti P. Valve stress echocardiography: a practical guide for referral, procedure, reporting, and clinical implementation of results from the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:724-36. 10
106. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2251-60.
107. Pierard LA, Lancellotti P. Stress testing in valve disease. *Heart* 2007;93: 766-72.
108. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
109. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;22:e57-185.
110. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995;75:191-4.
111. Lancellotti P, Fattouch K, La Canna G. Therapeutic decision-making for patients with fluctuating mitral regurgitation. *Nat Rev Cardiol* 2015;12: 212-9.
112. Lancellotti P, Magne J. Stress echocardiography in regurgitant valve disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:840-9.
113. Izumo M, Suzuki K, Moonen M, Kou S, Shimozato T, Hayashi A, et al. Changes in mitral regurgitation and left ventricular geometry during exercise affect exercise capacity in patients with systolic heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:54-60.
114. Yamano T, Nakatani S, Kanzaki H, Toh N, Amaki M, Tanaka J, et al. Exercise-induced changes of functional mitral regurgitation in asymptomatic or mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;102:481-5.
115. Giga V, Ostojic M, Vujisic-Tesic B, Djordjevic-Dikic A, Stepanovic J, Beleslin B, et al. Exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with prior myocardial infarction and left ventricular dysfunction: relation to mitral deformation and left ventricular function and shape. *Eur Heart J* 2005;26:1860-9.
116. Lebrun F, Lancellotti P, Pierard LA. Quantitation of functional mitral regurgitation during bicycle exercise in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1685-92.
117. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:300-9.
118. Coisne A, Levy F, Malaquin D, Richardson M, Quere JP, Montaigne D, et al. Feasibility of Doppler hemodynamic evaluation of primary and secondary mitral regurgitation during exercise echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:291-9.
119. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010;122: 33-41.
120. Magne J, Pibarot P, Sengupta PP, Donal E, Rosenhek R, Lancellotti P. Pulmonary hypertension in valvular disease: a comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:83-99.
121. Suzuki K, Izumo M, Yoneyama K, Mizukoshi K, Kamijima R, Kou S, et al. Influence of exercise-induced pulmonary hypertension on exercise capacity in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *J Cardiol* 2015;66:246-52.
122. Magne J, Donal E, Mahjoub H, Miltner B, Dulgheru R, Thebault C, et al. Impact of exercise pulmonary hypertension on postoperative outcome in primary mitral regurgitation. *Heart* 2015;101:391-6.
123. Kusunose K, Popovic ZB, Motoki H, Marwick TH. Prognostic significance of exercise-induced right

- ventricular dysfunction in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:167-76.
124. Lee R, Haluska B, Leung DY, Case C, Mundy J, Marwick TH. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Heart* 2005;91: 1407-12.
125. Haluska BA, Short L, Marwick TH. Relationship of ventricular longitudinal function to contractile reserve in patients with mitral regurgitation. *Am Heart J* 2003;146:183-8.
126. Magne J, Mahjoub H, Dulgheru R, Pibarot P, Pierard LA, Lancellotti P. Left ventricular contractile reserve in asymptomatic primary mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2014;35:1608-16.
127. Donal E, Mascle S, Brunet A, Thebault C, Corbineau H, Laurent M, et al. Prediction of left ventricular ejection fraction 6 months after surgical correction of organic mitral regurgitation: the value of exercise echocardiography and deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:922-30.
128. Lancellotti P, Cosyns B, Zacharakis D, Attenu E, Van Camp G, Gach O, et al. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21: 1331-6.
129. Paraskevidis IA, Kyrzopoulos S, Tsiapras D, Iliodromitis EK, Parissis J, Farmakis D, et al. The role of left ventricular long-axis contraction in patients with asymptomatic non-ischemic mitral valve regurgitation and normal systolic function. *Int J Cardiol* 2008;124:64-71.
130. Pierard LA, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2004;351: 1627-34.
131. Lancellotti P, Lebrun F, Pierard LA. Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1921-8.
132. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;108:1713-7.
133. Lancellotti P, Gerard PL, Pierard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005;26:1528-32.
134. Lapu-Bula R, Robert A, Van Craeynest D, D'Hondt AM, Gerber BL, Pasquet A, et al. Contribution of exercise-induced mitral regurgitation to exercise stroke volume and exercise capacity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2002;106:1342-8.
135. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Ancion A, Martinez C, Pierard LA. Clinical significance of exercise pulmonary hypertension in secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2015;115:1454-61.
136. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991; 84:1625-35.
137. Wahi S, Haluska B, Pasquet A, Case C, Rimmerman CM, Marwick TM. Exercise echocardiography predicts development of left ventricular dysfunction in medically and surgically treated patients with asymptomatic severe aortic regurgitation. *Heart* 2000;84:606-14.
138. Vinereanu D, Ionescu AA, Fraser AG. Assessment of left ventricular longaxis contraction can detect early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation. *Heart* 2001;85:30-6.
139. Carabello BA. Modern management of mitral stenosis. *Circulation* 2005; 112:432-7.
140. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Feinberg MS. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. *Circulation* 2000;102:2378-84.
141. Brochet E, Detaint D, Fondard O, Tazi-Mezalek A, Messika-Zeitoun D, lung B, et al. Early hemodynamic

- changes versus peak values: what is more useful to predict occurrence of dyspnea during stress echocardiography in patients with asymptomatic mitral stenosis? *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:392-8.
142. Reis G, Motta MS, Barbosa MM, Esteves WA, Souza SF, Bocchi EA. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:393-401.
143. Cheriex EC, Pieters FA, Janssen JH, de Swart H, Palmans-Meulemans A. Value of exercise Doppler-echocardiography in patients with mitral stenosis. *Int J Cardiol* 1994;45:219-26.
144. Grimaldi A, Olivotto I, Figini F, Pappalardo F, Capritti E, Ammirati E, et al. Dynamic assessment of 'valvular reserve capacity' in patients with rheumatic mitral stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:476-82.
145. Aviles RJ, Nishimura RA, Pellikka PA, Andreen KM, Holmes DR Jr. Utility of stress Doppler echocardiography in patients undergoing percutaneous mitral balloon valvotomy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:676-81.
146. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1-23.
147. Lancellotti P, Karsera D, Tumminello G, Lebois F, Pierard LA. Determinants of an abnormal response to exercise in patients with asymptomatic valvular aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:338-43.
148. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005;112: I377-82.
149. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010;31:1390-7.
150. Marechaux S, Ennezat PV, LeJemtel TH, Polge AS, de Groote P, Asseman P, et al. Left ventricular response to exercise in aortic stenosis: an exercise echocardiographic study. *Echocardiography* 2007;24:955-9.
151. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Dulgheru R, Rosca M, Pierard LA. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2012;126:851-9.
152. Donal E, Thebault C, O'Connor K, Veillard D, Rosca M, Pierard L, et al. Impact of aortic stenosis on longitudinal myocardial deformation during exercise. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:235-41.
153. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1845-53.
154. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319-24.
155. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, Gueret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1865-73.
156. Quere JP, Monin JL, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2006;113: 1738-44.
157. Bartko PE, Heinze G, Graf S, Clavel MA, Khorsand A, Bergler-Klein J, et al. Two-dimensional strain for the assessment of left ventricular function in low flow-low gradient aortic stenosis, relationship to hemodynamics and outcome: A substudy of the multicenter TOPAS study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;6:268-76.
158. Dahou A, Bartko PE, Capoulade R, Clavel MA, Mundigler G, Grondin SL, et al. Usefulness of global left ventricular longitudinal strain for risk

- stratification in low ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: results from the multicenter true or pseudo-severe aortic stenosis study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002117.
159. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation* 2008;118(14 Suppl):S234-42.
160. Clavel MA, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, et al. Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:380-6.
161. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Loho N, Rader F, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low flow, low-gradient aortic stenosis: The multicenter TOPAS (Truly or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation* 2006;113:711-21.
162. Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Pasquet A, et al. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J* 2012;33:2426-33.
163. Clavel MA, Ennezat PV, Marechaux S, Dumesnil JG, Capoulade R, Hachicha Z, et al. Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6: 175-83.
164. Unger P, Rosenhek R, Dedobbeleer C, Berrebi A, Lancellotti P. Management of multiple valve disease. *Heart* 2011;97:272-7.
165. Rassi A, Crawford MH, Richards KL, Miller JF. Differing mechanisms of exercise flow augmentation at the mitral and aortic valves. *Circulation* 1988;77:543-51.
166. Tischler MD, Battle RW, Saha M, Niggel J, LeWinter MM. Observations suggesting a high incidence of exercise-induced severe mitral regurgitation in patients with mild rheumatic mitral valve disease at rest. *J Am Coll Cardiol* 1994;25:128-33.
167. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009; 119:1034-48.
168. Pibarot P, Dumesnil JG. Valve prosthesis-patient mismatch, 1978 to 2011: from original concept to compelling evidence. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1136-9.
169. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:975-1014.
170. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers JB, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves. *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2016;17:589-90.
171. Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, Cartier P, Honos G, Durand LG. Hemodynamic and physical performance during maximal exercise in patients with an aortic bioprosthetic valve. Comparison of stentless versus stented bioprostheses. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1609-17.
172. Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, Lemieux M, Honos G, Durand LG. Usefulness of the indexed effective orifice area at rest in predicting an increase in gradient during maximum exercise in patients with a bioprosthesis in the aortic valve position. *Am J Cardiol* 1999;83: 542-6.
173. Tatineni S, Barner HB, Pearson AC, Halbe D, Woodruff R, Labovitz AJ. Rest and exercise evaluation of St. Jude medical and Medtronic hall prostheses. Influence of primary lesion, valvular type, valvular size, and left ventricular function. *Circulation* 1989;80(Suppl. I):I.16-23.
174. van den Brink RB, Verheul HA, Visser CA, Koelemay MJW, Dunning AJ. Value of exercise Doppler echocardiography in patients with prosthetic or bioprosthetic cardiac valves. *Am J Cardiol* 1992;69:367-72.
175. Magne J, Senechal M, Mathieu P, Dumesnil JG, Dagenais F, Pibarot P. Restrictive annuloplasty for

- ischemic mitral regurgitation may induce functional mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1692-701.
176. Kubota K, Otsuji Y, Ueno T, Koriyama C, Levine RA, Sakata R, et al. Functional mitral stenosis after surgical annuloplasty for ischemic mitral regurgitation: importance of subvalvular tethering in the mechanism and dynamic deterioration during exertion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:617-23.
177. Kainuma S, Taniguchi K, Daimon T, Sakaguchi T, Funatsu T, Kondoh H, et al. Does stringent restrictive annuloplasty for functional mitral regurgitation cause functional mitral stenosis and pulmonary hypertension? *Circulation* 2011;124(11 Suppl.):S97-106.
178. Rubino AS, Onorati F, Santarpia G, Achille F, Lorusso R, Santini F, et al. Impact of increased transmitral gradients after undersized annuloplasty for chronic ischemic mitral regurgitation. *Int J Cardiol* 2012;158:71-7.
179. Nishida H, Takahara Y, Takeuchi S, Mogi K. Mitral stenosis after mitral valve repair using the duran flexible annuloplasty ring for degenerative mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 2005;14:563-4.
180. Chan KL, Chen SY, Chan V, Hay K, Mesana T, Lam BK. Functional significance of elevated mitral gradients after repair for degenerative mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1041-7.
181. Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Smeets CJ, Grieten L, Mullens W, et al. Mitral valve area during exercise after restrictive mitral valve annuloplasty: importance of diastolic anterior leaflet tethering. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:452-61.
182. Bertrand PB, Gutermann H, Smeets CJ, Van Kerrebroeck C, Verhaert D, Vandervoort P, et al. Functional impact of transmitral gradients at rest and during exercise after restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:183-7.
183. Kjellstrom B, Frantz RP, Benza RL, Bennett T, Bourge RC, McGoon MD. Hemodynamic ranges during daily activities and exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiac Fail* 2014;20: 485-91.
184. Argiento P, Chester N, Mule M, D'Alto M, Bossone E, Unger P, et al. Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation. *Eur Respir J* 2010;35:1273-8.
185. Lewis GD, Bossone E, Naeije R, Grunig E, Saggat R, Lancellotti P, et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation* 2013;128:1470-9.
186. Grunig E, Mereles D, Hildebrandt W, Swenson ER, Kubler W, Kuecherer H, et al. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:980-7.
187. Almeida AR, Loureiro MJ, Lopes L, Cotrim C, Lopes L, Repolho D, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular contractile reserve in patients with pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol* 2014;33: 155-63.
188. Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann M, Scheidl S, Hesse C, et al. Assessment of pulmonary arterial pressure during exercise in collagen vascular disease: echocardiography versus right heart catheterization. *Chest* 2010;13:270-8.
189. Haddad F, Zamanian R, Beraud AS, Schnittger I, Feinstein J, Peterson T, et al. A novel non-invasive method of estimating pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:523-9.
190. Himelman RB, Stulberg M, Kircer B, Lee E, Kee L, Dean NC, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary artery pressure during exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography in chronic pulmonary disease. *Circulation* 1989;79:863-71.
191. Grunig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009;119:1747-57.
192. Gurtner HP, Walser P, Fassler B. Normal values for pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in man. *Prog Resp Res* 1975;9:295-315.
193. Janosi A, Apor P, Hankoczy J, Kadar A. Pulmonary artery pressure and oxygen consumption

- measurement during supine bicycle exercise. *Chest* 1988;93:419-21.
194. Mahjoub H, Levy F, Cassol M, Meimoun P, Peltier M, Rusinaru D, et al. Effects of age on pulmonary artery systolic pressure at rest and during exercise in normal adults. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:635-40.
195. Stuber T, Sartori C, Schwab M, Jayet PY, Rimoldi SF, Garcin S, et al. Exaggerated pulmonary hypertension during mild exercise in chronic mountain sickness. *Chest* 2010;137:388-92.
196. Pratali L, Allemann Y, Rimoldi SF, Fata F, Hutter D, Rexhaj E, et al. RV contractility and exercise-induced pulmonary hypertension in chronic mountain sickness: a stress echocardiographic and tissue Doppler imaging study. *JACC Cardiovascular Imaging* 2013;6:1287-97.
197. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015;37:67-119.
198. Voilliot D, Magne J, Dulgheru R, Kou S, Henri C, Laaraibi S, et al. Determinants of exercise-induced pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Int J Cardiol* 2014;173:373-9.
199. Steen V, Chou M, Shanmugan V, Mathias M, Kuru T, Morrissey R. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest* 2008;134:146-51.
200. De Lima-Filho NN, Figueiredo MS, Vicari P, Cancado R, Carvalho AC, Bordin JO, et al. Exercise-induced abnormal increase of systolic pulmonary artery pressure in adult patients with sickle cell anemia: an exercise stress echocardiography study. *Echocardiography* 2014; <http://dx.doi.org/10.1111/echo.12853>.
201. Gabriels C, Lancellotti P, Van De Bruaene A, Voilliot D, De Meester P, Buys R, et al. Clinical significance of dynamic pulmonary vascular resistance in two populations at risk of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:564-70.
202. Abbas AE, Franey LM, Marwick T, Maeder MT, Kaye DM, Vlahos AP, et al. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1170-7.
203. Choi EY, Shim J, Kim SA, Shim CY, Yoon SJ, Kang SM, et al. Value of echo-Doppler derived pulmonary vascular resistance, netatrioventricular compliance and tricuspid annular velocity in determining exercise capacity in patients with mitral stenosis. *Circ J* 2007; 71:1721-7.
204. Suzuki K, Akashi YJ, Manabe M, Mizukoshi K, Kamijima R, Kou S, et al. Simple exercise echocardiography using a Master's two-step test for early detection of pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol* 2013;62:176-82.
205. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate use criteria for echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:229-67.
206. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1285-93.
207. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: D22-33.
208. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:711-21.
209. Vitarelli A, Mangieri E, Terzano C, Gaudio C, Salsano F, Rosato E, et al. Three-dimensional echocardiography and 2D/3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular failure. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001584.
210. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary

- hypertension. *Circulation* 2013;128:2005-15.
211. Sharma T, Lau EMT, Choudhary P, Torzillo PJ, Munoz PA, Simmons LR, et al. Dobutamine stress for evaluation of right ventricular reeseve in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45:700-8.
212. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:353.
213. Cotrim C, Almeida AR, Miranda R, Almeida AG, Cotrim H, Picano E, et al. Stress-induced intraventricular gradients in symptomatic athletes during upright exercise continuous wave Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2010;106:1808-12.
214. Rubal BJ, Moody JM, Damore S, Bunker SR, Diaz NM. Left ventricular performance of the athletic heart during upright exercise: a heart ratecontrolled study. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:134-40.
215. Dehnert C, Grunig E, Mereles D, von Lennep N, € €artsch P. Identification of individuals susceptible to high-altitude pulmonary oedema at low altitude. *Eur Respir J* 2005;25:545-51.
216. Fagenholz PJ, Gutman JA, Murray AF, Noble VE, Thomas SH, Harris NS. Chest ultrasonography for the diagnosis and monitoring of high-altitude pulmonary edema. *Chest* 2007;131:1013-8.
217. Frassi F, Pingitore A, Cialoni D, Picano E. Chest sonography detects lung water accumulation in healthy elite apnea divers. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1150-5.
218. Pratali L, Cavana M, Sicari R, Picano E. Frequent subclinical high-altitude pulmonary edema detected by chest sonography as ultrasound lung comets in recreational climbers. *Crit Care Med* 2010;38:1818-23.
219. Oelberg DA, Marcotte F, Kreisman H, Wolkove N, Langleben D, Small D. Evaluation of right ventricular systolic pressure during incremental exercise by Doppler echocardiography in adults with atrial septal defect. *Chest* 1998;113:1459-65.
220. Van De Bruaene A, La Gerche A, Prior DL, Voigt JU, Delcroix M, Budts W. Pulmonary vascular resistance as assessed by bicycle stress echocardiography in patients with atrial septal defect type secundum. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:237-45.
221. Van De Bruaene A, De Meester P, Buys R, Vanhees L, Delcroix M, Voigt JU, et al. Right ventricular load and function during exercise in patients with open and closed atrial septal defect type secundum. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:597-604.
222. Van De Bruaene A, Moons P, Belmans A, Post MC, Luermans JG, Delcroix M, et al. Predictive model for late atrial arrhythmia after closure of an atrial septal defect. *Int J Cardiol* 2013;164:318-22.
223. Lange SA, Braun MU, Schoen SP, Strasser RH. Latent pulmonary hypertension in atrial septal defect: dynamic stress echocardiography reveals unapparent pulmonary hypertension and confirms rapid normalisation after ASD closure. *Neth Heart J* 2013;21:333-43.
224. De Meester P, Thijs V, Van Deyk K, Budts W. Prevention of stroke by percutaneous left atrial appendage closure: short term follow-up. *Int J Cardiol* 2010;142:195-6.
225. Van De Bruaene A, Jansen K, De Meester P, Delcroix M, Voigt JU, Gabriels C, et al. Bosentan for mild pulmonary vascular disease in ASD patients (the BOMPA trial): a double-blind, randomized controlled, pilot trial. *Int J Cardiol* 2013;168:5081-2.
226. Lee C, Lee CH, Kwak JG, Kim SH, Shim WS, Lee SY, et al. Factors associated with right ventricular dilatation and dysfunction in patients with chronic pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot: analysis of magnetic resonance imaging data from 218 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:2589-95.
227. Ait-Ali L, Siciliano V, Passino C, Molinaro S, Pasanisi E, Sicari R, et al. Role of stress echocardiography in operated fallot: feasibility and detection of right ventricular response. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:1319-28.
228. Roche SL, Grosse-Wortmann L, Redington AN, Slorach C, Smith G, Kantor PF, et al. Exercise induces biventricular mechanical dyssynchrony in children with repaired tetralogy of Fallot. *Heart*

- 2010;96:2010-5.
229. Cifra B, Pondorfer P, Dragulescu A, Friedberg MK, Slorach C, Mertens L. Right ventricular systolic and diastolic response to exercise in children after Tetralogy of Fallot repair – a bicycle exercise study. *Cardiol Young* 2014;24:S1-165.
230. Cifra B, Dragulescu A, Friedberg MK, Slorach C, Mertens L. Isovolumic acceleration at rest and during exercise in children with repaired tetralogy of fallot. *Cardiol Young* 2014;24:S1-165.
231. Hasan BS, Lunze FI, Chen MH, Brown DW, Boudreau MJ, Rhodes J, et al. Effects of transcatheter pulmonary valve replacement on the hemodynamic and ventricular response to exercise in patients with obstructed right ventricle-to-pulmonary artery conduits. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:530-42.
232. Chen SS, Dimopoulos K, Alonso-Gonzalez R, Liodakis E, TeijeiraFernandez E, Alvarez-Barredo M, et al. Prevalence and prognostic implication of restenosis or dilatation at the aortic coarctation repair site assessed by cardiovascular MRI in adult patients late after coarctation repair. *Int J Cardiol* 2014;173:209-15.
233. Luijendijk P, Bouma BJ, Vriend JW, Vliegen HW, Groenink M, Mulder BJ. Usefulness of exercise-induced hypertension as predictor of chronic hypertension in adults after operative therapy for aortic isthmus coarctation in childhood. *Am J Cardiol* 2011;108:435-9.
234. Morgan GJ, Lee KJ, Chaturvedi R, Bradley TJ, Mertens L, Benson L. Systemic blood pressure after stent management for arch coarctation implications for clinical care. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:192-201.
235. Guenthard J, Wyler F. Doppler echocardiography during exercise to predict residual narrowing of the aorta after coarctation resection. *Pediatric cardiology* 1996;17:370-4.
236. Chen CK, Cifra B, Morgan GJ, Sarkola T, Slorach C, Wei H, et al. Left ventricular myocardial and hemodynamic response to exercise in young patients after endovascular stenting for aortic coarctation. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:237-46.
237. Li VW, Chen RH, Wong WH, Cheung YF. Left ventricular contractile reserve in young adults long-term after repair of coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 2015;115:348-53.
238. Mahle WT, Wernovsky G, Bridges ND, Linton AB, Paridon SM. Impact of early ventricular unloading on exercise performance in preadolescents with single ventricle Fontan physiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1637-43.
239. Helbing WA, Luijnenburg SE, Moelker A, Robbers-Visser D. Cardiac stress testing after surgery for congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:579-86.
240. Bossers SS, Kapusta L, Kuipers IM, van Iperen G, Moelker A, Kroft LJ, et al. Ventricular function and cardiac reserve in contemporary Fontan patients. *Int J Cardiol* 2015;196:73-80.
241. Brili SV, Alexopoulos NA, Barberis VI, Gatzoulis MA, Barbetseas J, Chrysohoou C, et al. Dobutamine stress echocardiography for the evaluation of cardiac reserve late after Fontan operation. *Hellenic J Cardiol* 2007;48:252-7.
242. Schlangen J, Petko C, Hansen JH, Michel M, Hart C, Uebing A, et al. Twodimensional global longitudinal strain rate is a preload independent index of systemic right ventricular contractility in hypoplastic left heart syndrome patients after Fontan operation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:880-6.
243. Lam YY, Kaya MG, Li W, Gatzoulis MA, Henein MY. Effect of chronic afterload increase on left ventricular myocardial function in patients with congenital left-sided obstructive lesions. *Am J Cardiol* 2007;99:1582-7.
244. Budts W, Scheurwegs C, Stevens A, Moons P, Van Deyk K, Vanhees L. The future of adult patients after mustard or senning repair for transposition of the great arteries. *Int J Cardiol* 2006;113:209-14.
245. Li W, Hornung TS, Francis DP, O'Sullivan C, Duncan A, Gatzoulis M, et al. Relation of biventricular function quantified by stress echocardiography to cardiopulmonary exercise capacity in adults with mustard (atrial switch) procedure for transposition of the great arteries. *Circulation* 2004;110:1380-6.
246. Oosterhof T, Tulevski II, Roest AA, Steendijk P, Vliegen HW, van der Wall EE, et al. Disparity between

dobutamine stress and physical exercise magnetic resonance imaging in patients with an intra-atrial correction for transposition of the great arteries. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7: 383-9.

247. Vogt M, Kuhn A, Wiese J, Eicken A, Hess J, Vogel M. Reduced contractile reserve of the systemic right ventricle under dobutamine stress is associated with increased brain natriuretic peptide levels in patients with complete transposition after atrial repair. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:691-4.

248. Rodgers GP, Ayanian JZ, Balady G, Beasley JW, Brown KA, Gervino EV, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Competence statement on stress testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/ American College of Physicians–American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1441-53.

249. Popescu BA, Stefanidis A, Nihoyannopoulos P, Fox KF, Ray S, Cardim N, et al. Updated standards and processes for accreditation of echocardiographic laboratories from The European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:717-27.

250. McIlwain EF, Coon PD, Einstein AJ, Mitchell CK, Natello GW, Palma RA, et al. Radiation safety for the cardiac sonographer: Recommendations of the Radiation Safety Writing Group for the Council on Cardiovascular Sonography of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:811-6.

251. Ryan T, Berlacher K, Lindner JR, Mankad SV, Rose GA, Wang A. Core Cardiovascular Training Statement (COCATS) 4 task force 5: training in echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1786-99.

252. Picano E, Vanho E, Rehani MM, Cuocolo A, Mont L, Bodi V, et al. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2014;35:665-72.

253. Naji P, Griffin BP, Asfahan F, Barr T, Rodriguez LL,

Grimm R, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with significant myxomatous mitral regurgitation undergoing exercise echocardiography. *Circulation* 2014;129:1310-9.