

负荷超声心动图在缺血性心脏病中的表现、解释及应用指南

Patricia A. Pellikka, MD, FASE (主席), Adelaide Arruda-Olson, MD, PhD, FASE, Farooq A. Chaudhry, MD, FASE, Ming Hui Chen, MD, MMSc, FASE, Jane E. Marshall, RDCS, FASE, Thomas R. Porter, MD, FASE, Stephen G. Sawada, MD, Rochester, Minnesota; New York, New York; Boston, Massachusetts; Omaha, Nebraska; Indianapolis, Indiana

中文翻译: 美国内布拉斯加大学医学中心 谢峰 中文校对: 中国山东大学齐鲁医院 张运
中国南方医科大学南方医院 吴爵非 中国四川省人民医院 尹立雪
中国广东省人民医院 曾平

关键词: 超声心动图; 负荷; 指南; 影像; 缺血性心脏病; 负荷试验; 儿科

本文件得到下列美国超声心动图学会国际联盟伙伴的支持: 阿根廷心脏联盟、阿根廷心脏学会、ASEAN 超声心动图学会、Association of Echocardiography and Cardiovascular Imaging of the Interamerican Society of Cardiology、澳大利亚超声技师协会、加拿大超声心动图学会、中国超声心动图学会、古巴心血管学会超声心动图分会、巴西心血管学会心血管影像分会、印度超声心动图学会、印度胸心血管麻醉师协会、印度尼西亚超声心动图学会、爱尔兰超声心动图学会、伊朗超声心动图学会、以色列超声心动图工作组、意大利心胸及血管麻醉与重症监护协会、日本超声心动图学会、韩国超声心动图学会、沙特阿拉伯超声心动图学会、越南超声心动图学会。

目录

I. 引言

II. 方法学

- A. 显像
- B. 图像显示方式
- C. 超声增强剂的使用

III. 负荷试验方法

- A. 运动负荷试验

B. 药物负荷实验

IV. 图像解读

- A. 冠脉疾病区域性室壁运动异常的病理生理学及检测
- B. 区域性功能的分级
- C. 负荷期和恢复期的评估
- D. 右心室功能的评估
- E. 左室区域性和整体对不同负荷方法反应的差别

From Mayo Clinic, Rochester, Minnesota (P.A.P. and A.A.O.); Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York (F.A.C.); Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts (M.H.C.); Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts (J.E.M.); University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska (T.R.P.); Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana (S.G.S.). The following authors reported no actual or potential conflicts of interest in relation to this document: Ming Hui Chen, MD, MMSc, FASE; Jane E. Marshall, RDCS, FASE; Stephen G. Sawada, MD. The following authors reported relationships with one or more commercial interests: Farooq A. Chaudhry, MD, FASE, received a research grant, a restricted fellowship grant, and consulted for Bracco Diagnostics, a research grant from GE Healthcare, and consulted for Lantheus Medical Imaging; Patricia A. Pellikka, MD, FASE, served on the advisory board for Bracco Diagnostics and received research grants from GE Healthcare and Lantheus Medical Imaging, with money paid to her institution; Thomas R. Porter, MD, FASE, received a research grant and served on the speaker's bureau for Bracco Diagnostics, and received a

research grant from Lantheus Medical Imaging. Dr. Adelaide Arruda-Olson was supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health (award K01HL124045). The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.

* The American Society of Echocardiography and the Writing Group sadly note the passing of Dr. Farooq A. Chaudhry in August 2017, while this document was being written. It was our honor to work with Dr. Chaudhry on a topic that was very dear to him throughout his esteemed career.

Reprint requests: American Society of Echocardiography, Meridian Corporate Center, 2530 Meridian Parkway, Suite 450, Durham, NC 27713 (Email: ase@asecho.org).

ASE 会员:

您可通过在线参与本文有关的活动获取持续教育积分。成功完成者即可获得证书。
非会员需要加入 ASE 来获得多种会员权益。

0894-7317/\$36.00

Copyright 2019 by the American Society of Echocardiography.

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.07.001>

缩写词

ACC = 美国心脏病学院
AQ = 声学定量
ASE = 美国超声心动图学会
ASO = 动脉转换术
BP = 血压
CABG = 冠脉旁路移植
CAD = 冠状动脉疾病
CK = 彩色动力
CMR = 心脏核磁
d-TGA = d-大血管转位
DSE = 多巴酚丁胺负荷超声心动图
ECG = 心电图
EF = 射血分数
ESE = 运动负荷超声心动图
FFR = 血流储备分数
HR = 心率
ICU = 监护病房
IHD = 缺血性心脏病
KD = Kawasaki 病
LA = 左房
LAD = 左前降支
LBBB = 左束支阻滞
LDL = 低密度脂蛋白
LV = 左室
LVO = 左室显影
LVOT = 左室流出道
MACE = 主要心血管负面事件
MI = 机械指数
MR = 二尖瓣反流
MRI = 核磁共振显像
mSv = 毫希沃特
PET = 正电子发射扫描

PROMISE = 前瞻性多中心评估胸痛影像研究
PSS = 收缩期后缩短
PW = 脉冲波
ROC = 接收器-操作者曲线
RTMCE = 实时心肌对比超声心动图
RV = 右室
RWM = 区域性室壁运动
SPECT = 单光子发射计算机断层扫描
STE = 斑点追踪超声心动图
STICH = 缺血性心脏病的外科治疗
TAPSE = 三尖瓣环平面收缩幅度
TDI = 组织多普勒显像
TR = 三尖瓣反流
TTE = 经胸超声心动图
UEA = 超声增强剂
VLMI = 极低机械指数
WMSI = 室壁计分指数
2D = 二维
3D = 三维

F. 检查报告

G. 超声增强剂对心肌血流灌注的评估

V. 定量分析方法

VI. 准确性

A. 血压对负荷的反应

B. 微血管疾病

C. 血流灌注的影响

D. 冠脉血流储备

E. 三维负荷超声心动图

VII. 危险分层及预后

A. 室壁运动异常的范围及严重度

B. 暂时性缺血性左室扩张

C. 右室缺血

D. 呼吸困难病人的负荷超声心动图

E. 左束支阻滞的负荷超声心动图

F. 手术前危险分层

G. 造影剂对预后的影响

VIII. 心肌存活的评估

A. 收缩储备的评估

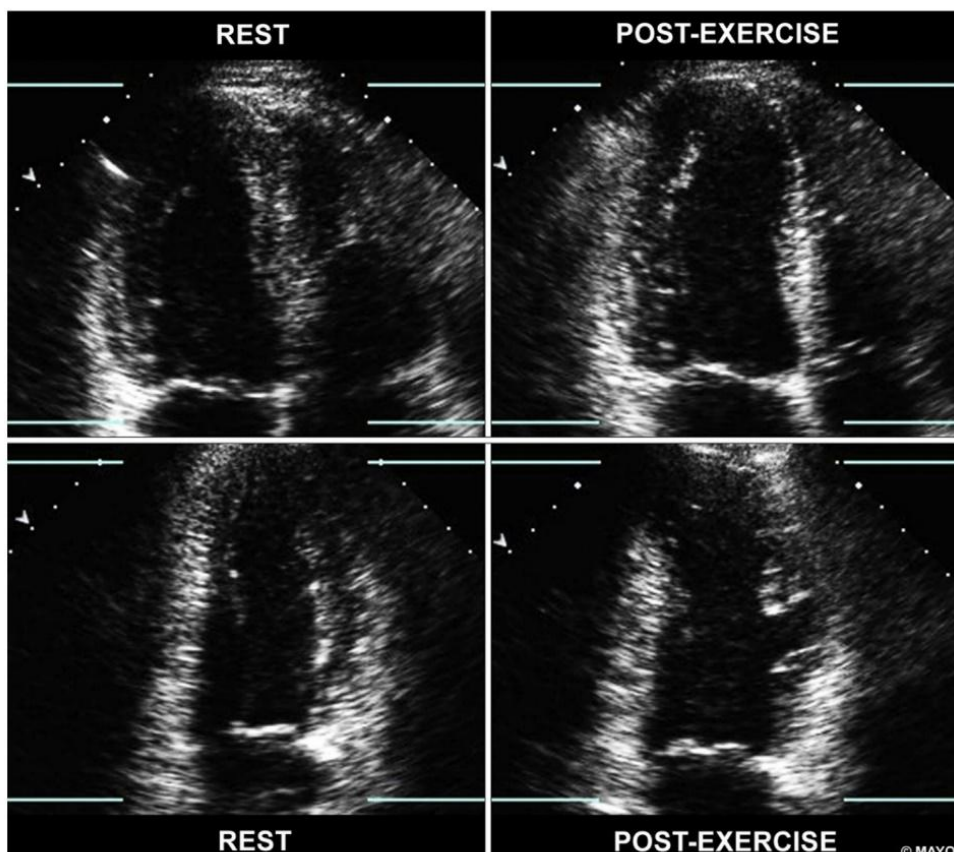


图 1. 静息和运动后即刻心尖四腔和两腔切面并排图。在四腔图上，屏幕左侧显示左室。运动时，左室扩张（右象限）。LAD 供血区显示室壁运动异常（参见视频 1，可从 www.onlinejase.com 获取）。

- B. 评估心肌存活的 DSE 方案
- C. 评估心肌存活对室壁运动反应的解读
- D. DSE 发现心肌存活的准确性
- E. 评估心肌存活的定量方法
- F. 对评估心肌存活目前的考量
- IX. 与其它影像学方法的比较
- X. 辐射诱导的冠状动脉疾病
- XI. 儿科及先天性心脏病的负荷超声心动图
 - A. 小儿心脏移植

I. 引言

自从 2007 年美国超声心动图学会发布负荷超声心动图指南以来^[1]，有关负荷超声心动图方法学又有了新资料，这包括试验方法、解读标准（包括应变率显像的应用和评估的定量方法）、试验的适用性、与其它评估缺血性心脏病方法的比较、负荷超声心动图的安全性、在小儿及特殊人群中的技术应用、预后价值、超声增强

- B. 高胆固醇血症
- XII. 培训要求
 - A. 超声技术员的培训
 - B. 医生的培训
 - C. 造影剂灌注显像的培训
 - D. 儿科负荷超声心动图的培训
- XIII. 负荷超声心动图恰当使用标准
- XIV. 小结

剂（UEA）和心肌灌注显像的角色。这次更新的文件包括了上述的新内容，概况了目前使用推荐以及培训的要求。此外，还加入了使用负荷超声心动图诊断策略的推荐分类和证据等级。这些建议是根据 2015 年美国心脏病学会/美国心脏协会临床实践指南提出的^[2]。具体建议和要点以粗体标出。虽然负荷超声心动图可用于评估各种心脏疾病，但本文件主要针对 IHD 的应用^[3,4]。本文件的补充在线内容包括了 32 个说明性的视频剪辑及其图

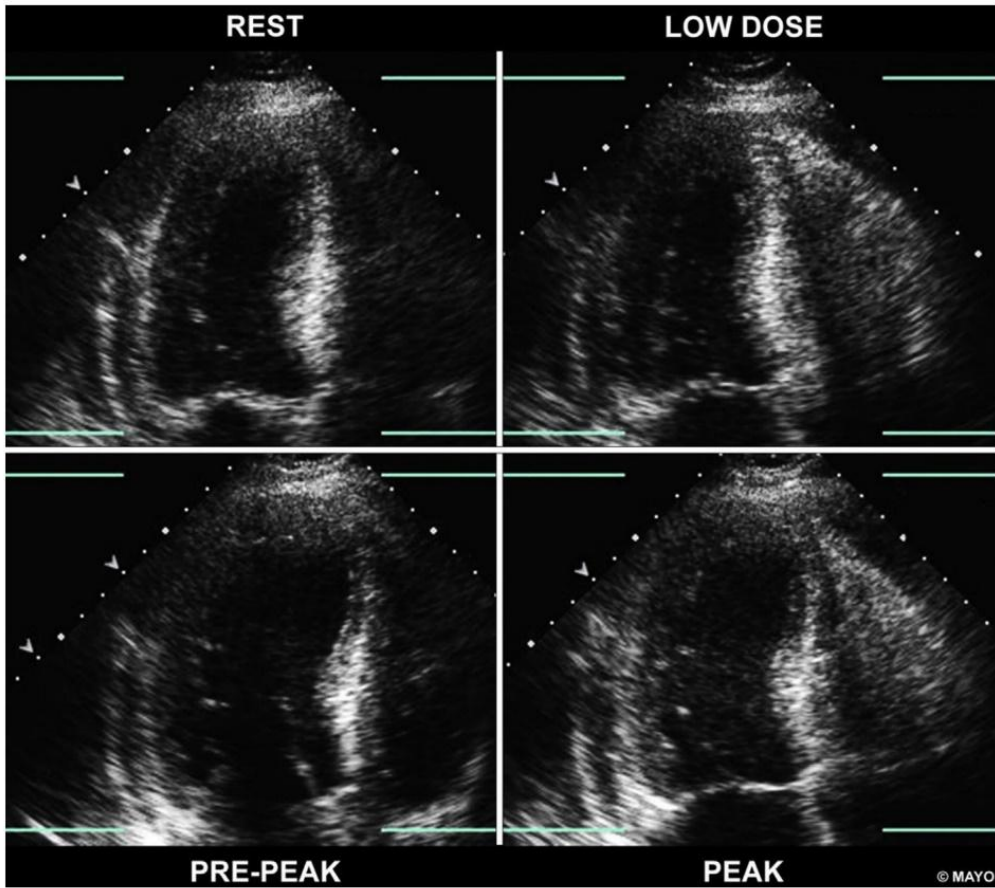


图 2. DSE 时心尖四腔图的并排显示。在心尖四腔切面，左室显示在屏幕的左侧。分别在静息、低剂量、负荷峰值前和负荷峰值时采集图像。缺血表现为，负荷时左室收缩末期室腔增大（参见视频 2，可从 www.onlinejase.com 获取）

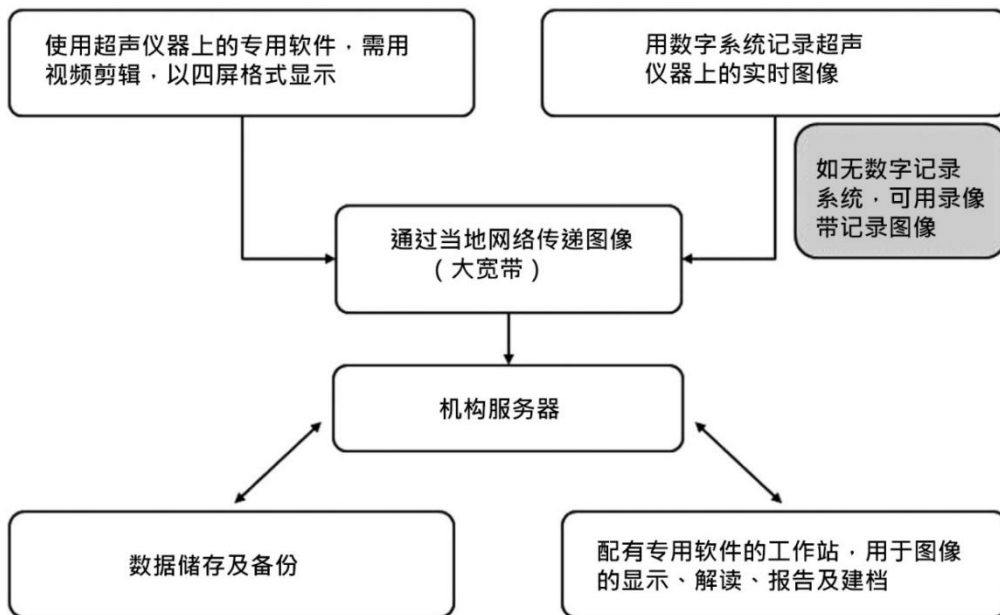


图 3. 负荷超声心动图实验室的系统构架图。数字图像可通过计算机网络从超声仪器传至科室的服务器，然后转到计算机工作站进行离机分析和解读。网络系统需要大宽频和大容量的服务器。系列负荷检查可以数字化存档，可供日后提取，对图像进行并排比较。

表 1. 负荷超声心动图最适仪器设置以及用于 LVO 的 UEA 给药方法

显像方法	增益/帧频	机械指数	UEA 用法	关键点
B 型谐波	<70%增益 近场时间增益 补偿调高 帧频: 20-30Hz	MI< 0.3	Definity 0.1 mL 静注* Optison 0.2-0.4mL 静注* Lumason 0.5-1.0mL 静注* 3-5% Definity 静点 10% Optison/Lumason 静点	低帧频防止心尖部微泡破坏; 同时可将聚焦点移至进场 负荷峰值时减小剂量
极低机械显像	<70%增益 近场时间增益 补偿调高 帧频: 20-25Hz	MI<0.2 MI 0.8-1.0 清除 心肌造影剂, 改善边界轮廓 聚焦点置于二尖瓣水平	Definity 0.1 mL 静注* Optison 0.2-0.4mL 静注* Lumason 0.5-1.0mL 静注* 3-5% Definity 静点 10% Optison/Lumason 静点	当用极低机械指数显像时, 使用 0.8-1.0 高机械指数闪击 (5-10 帧), 可清除心肌内的造影剂 高峰负荷时, 需减小剂量, 调低总增益

*每剂团注后, 需给 5-10mL 盐水缓慢推注, 推注时间至少 20 秒

例 (参见视频 1-32, 见 www.onlinejase.com), 以供有兴趣的读者了解正常、缺血、造影、灌注和存活心肌的超声心动图的视觉案例, 以及定量分析方法。

II. 方法学

A. 显像

在开始负荷前, 如果近期没有做过超声心动图, 基础静息超声心动图应当包括心脏结构与功能, 包括节段性和整体心室功能、腔室大小、室壁厚度、心脏瓣膜功能。这些基础超声心动图的图像可能会证实心脏症状的原因, 包括心包积液、肥厚性心肌病、活动性心肌缺血、主动脉夹层、或 Takotsubo/应激心肌病, 偶尔会取消负荷试验。应当注意任何导致负荷超声不安全的情况 (例如, 严重无症状的瓣膜心脏病)。如有存在, 负荷超声可以推迟或取消, 应根据每个病人的具体情况做出决定。组织谐波显像可提供最佳心内膜分辨力, 故应使用。B 彩也能改善心内膜的视觉辨别力, 需要时也应使用。

评估节段性室壁运动和室壁增厚的标准切面是胸骨旁长轴和短轴, 以及心尖四腔切面和两腔切面。另一理想切面是心尖长轴切面和短轴切面, 长轴切面它显示的节段于胸骨旁长轴相同, 但在某些病人图像质量可能更好。心尖短轴切面可以在胸骨旁及心尖声窗获得。

本文常将心尖切面的左室显示在左侧。这样可以简单地 90 度顺钟向转动探头, 获得四腔、长轴和两腔切面。所有节段可快速获得。偶尔, 肋下切面可提供附加信息。

B. 图像显示方式

现代的超声仪器为图像显示提供直接的数字输出。负荷影像软件可获取静息和负荷图像, 并排显示, 最大程度保证解读的精确性。如静息时就有室壁运动异常, 这种显示方式特别有帮助。大多数笔记本电脑及更大的系统都有这种软件。工作站和图像分析软件一般均可同时观看至少四幅图像, 每一图像代表一个心动周期, 并可连续重放; 也可调节心率, 使得静息和负荷图像以相同的速度同显示 (图 1, 视频 1-2, 见 www.onlinejase.com)。以前的研究^[5]已经证明, 每一切面显示一个以上的心动周期可以提高负荷超声心动图解读的准确性。当呼吸伪像、心律失常、心脏转动影响室壁的显示时, 这种方法尤为如此。因此, 每一切面都应观看多个心动周期, 尤其是负荷峰值阶段。这是以前用录像带记录的, 但之后用数字记录软件获取的图像 (视频 3, 见 www.onlinejase.com)。与录像带相比, 数字录像具有以下优点: 改善图像分辨率, 避免随时间产生的图像质量下降, 以及节省录像带所需的存储空间。不过, 如果无法使用数字记录软件, 另一种方法是将一幅

表 2. 负荷试验种类总览

	运动 踏板/平板	正性肌力和/或变时 多巴酚丁胺 (合成儿茶酚胺)	血管扩张剂 潘生丁/腺苷
生理学	- 保留电机械反应的完整性	- 刺激 B1 肾上腺能受体, 伴心率和收缩力增加的作用	- 通过腺苷 A _{2A} 受体增加冠脉血流
选择	- 适用于能达到足够运动水平的已知或怀疑 CAD 病人 - 踏板试验更适于评估舒张功能	- 适用于已知或怀疑 CAD、但不能运动的病人 - 更适用于评估心肌存活	- 适用于心肌灌注
特点	- 增加心肌需氧量	- 增加心肌需氧量	- 增加冠脉血流
血流动力学反应			
心率	↑↑	↑↑	↑
每搏量	↑↑ 通过 Frank-Starling 机制	↓ 或无变化	无明显变化
收缩压	↑↑ 50%增加	↑	↓
收缩性	↑	↑ 4-5 倍	无变化
心肌血流	↑	↑	↑ 静息血流的 3-5 倍
禁忌症	- 不稳定或有并发症的急性冠脉综合症 - 严重心律失常 (VT, 完全性房室阻滞) - 中度至重度高血压 (静息收缩压 > 180mmHg)	- 明显 LV 流出道血流动力学梗阻 - 不稳定或有并发症的急性冠脉综合症 - 严重心律失常 (VT, 完全性房室阻滞) - 重度高血压 (静息收缩压 > 180mmHg)	- 明显的支气管痉挛性疾病 (引起支气管痉挛) - 明显低血压 (这类药物降低血压) - 不稳定或有并发症的急性冠脉综合症 - 严重心律失常 (VT, 完全性房室阻滞)

Bruce 方案				
阶段	坡度 (%)	速度 (mph)	总时间 (分钟)	METS*
1	10	1.7	3	5
2	12	2.5	6	7
3	14	3.4	9	10
4	16	4.2	12	13
5	18	5	15	15
6	20	5.5	18	18
7	22	6	21	20

* metabolic equivalents - 1 MET = 3.5 mL O₂/kg/min

图4. Bruce踏板运动方案

卧位踏板方案

阶段	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Watts	25	50	75	100	125	150	175	200	225	250
METS	2.4	3.7	4.9	6.1	7.3	8.6	9.8	11.0	12.2	13.5
每一阶段时间	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
总时间	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20

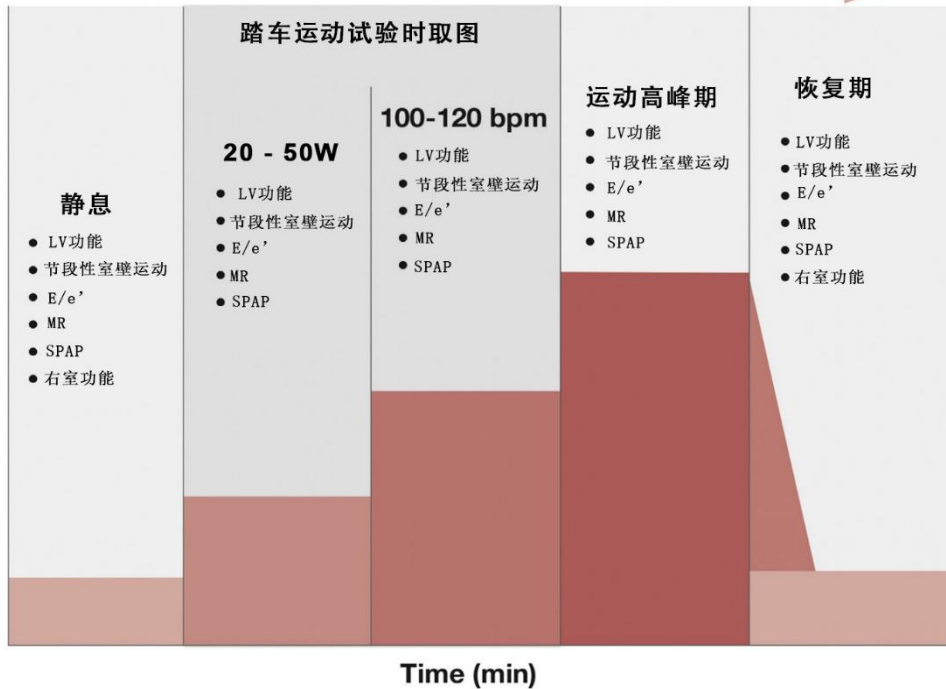
病人以每分钟60转的恒定速率
每一阶段增加阻力

图5. 常用踏板运动方案

静息图和三幅负荷图展示在其余象限, 每一切面图显示一个象限。对于平板运动试验, 如果无法进行连续视频记录, 应在每个切面上显示一个静息心动周期图像和三个运动后即刻的心动周期图像 (视频 4, 见 www.Offlinejase.com)。对于多个阶段的踏板、药理学及起搏

试验, 最好也应观察每一切面多个负荷图像。恢复早期阶段另外的图像也可增加多巴酚丁胺负荷试验 (DSE) 和运动负荷试验 (ESE) 的敏感性, 特别是对于同心性心室重塑和左室偏小的病人。恢复期显像也可识别心肌顿抑的区域。

血压、心电图、临床情况监测



诊断终点	试验终止原因	试验异常
<ul style="list-style-type: none"> ● 运动负荷至少达到年龄和性别所预定的80% ● 心电图明显阳性 ● 超声明显阳性 ● 严重胸痛 	<ul style="list-style-type: none"> ● 出现不能耐受的症状 ● 肌肉耗竭 ● 严重高血压 (220/120 mmHg) ● 症状性低血压 ● 心律失常 (SVT、新出现的AF、频发或复杂性异位搏动) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 症状：心绞痛、晕厥或接近晕厥、低负荷时即出现疲劳 ● 缺血 - 新出现或RWMA ● 心律失常 ● 其它**

** 某些病人可出现E/间隔e'、肺动脉高压、或二尖瓣反流

图6. ESE检查可评估的各个阶段和参数。图中列出运动试验的终点（下图）。本图取自Adapted from Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:1191-1229, by permission of the European Association of Cardiovascular Imag

DSE时，负荷高峰的图像通常要与静息、低剂量、中间记录、高峰前的图像进行比较（图2，视频2，见www.onlinejase.com）；不过，有的实验室愿意在四分屏上显示静息、低剂量、负荷高峰、恢复早期阶段的图像。进行踏车运动试验时，低强度运动和中等强的图像应与静息和运动高峰时的图像进行比较。无论哪种负荷试验，有时室壁运动异常在即刻和恢复早期更为明显。因此，推荐在那一时段重复所有显像切面。

数字图像可以通过计算机网络从超声仪器传至科室的服务器，然后转到计算机工作站进行离机分析和解

读，这需要大宽带和大容量存档能力的网络系统。系列负荷检查能以数字方式存档和检索，并对图像进行并排比较。图3展示了负荷超声心动图实验室系统构架的示例。

关键点：

1. 踏板运动试验方案，在静息和运动后即刻获得的图像应使用四分屏制式进行比较。
2. 药理学负荷超声心动图，在高峰期获得的图像应使用四分屏制式与静息期、低剂量以及高峰期前或恢复早期的图像进行比较。
3. 负荷峰值多在个心动周期的数据可提高解读的准确性。连续记录的静息和负荷图像，使用数字记录软件优于录像带的记录。

C. 超声造影剂的使用

目前有三种超声增强剂用于改善心内膜边界的显示。UEA 的应用使图像质量大为改善，也使负荷超声心动图更为易行。在非妊娠成人，大量文献证实了 UEA 的安全性^[6-10]。类过敏反应较为罕见，但使用 UEA 的实验室必须熟悉怎样识别和处理这类反应^[11]。UEA 可以以团注的方式给药（Definity 0.1mL, Optison 0.2-0.4mL, Lumason 0.5-1.0mL），也可稀释后缓慢静推（3-10%，参见表 1）。当用于左室显影时，目前指南的推荐是，当两个或两个以上的节段，或任何冠脉分布区不能充分显示时，应使用 UEA^[12,13]。节段的清晰显示对冠状动脉疾病（CAD）的发现至关重要。静息和负荷时显示所有节段是确定诱发缺血的范围或心肌梗死的最佳方法。2018 年 ASE 的指南概况了 UEA 给药的具体方法。

给药（无论是团注还是持续灌注）应当足以产生整个左室显影，但不会造成心肌区打旋现象，或由于声影造成的基底段声衰减。为了达此目标，机械指数（MI）应小于 0.3，使用谐波低 MI 设置（0.2-0.3）或极低 MI（<0.2）基波非线性脉冲序列方案了 UEA 给药的具体方法^[13]。极低 MI（VLMI）多脉冲序列方案可防止微泡的破坏、增强微泡信号、减少来自伪影和背景组织信号，很好地勾出心内膜边缘（视频 5-6，见 www.onlinejase.com）。因 VLMI 显像的脉冲序列方案可发现非线性基本频率信号，故对难以显像的病人，可明显减少远场的声学衰减。与低 MI 谐波显像相比，可改善基底节段的显示（视频 7 和 8，见 www.onlinejase.com）。具体在静息和负荷时仪器设置，以及 UEA 的给药方法见表 1。

关键点：

1. 当两个或两个以上的节段，或任一冠脉分布区不能充分显示时，应使用 UEA（推荐等级 1，证据水平 B）。
2. 使用最低剂量进行团注（Definity 0.1mL, Optison 0.2-0.4mL, Lumason 0.5-1.0mL），然后用注射用水缓慢冲洗，此法对减少室腔阴影最为理想。另一种替代方法是，用生理盐水将 Definity 稀释成 3-5%，或将 Optison 稀释成 10% 的溶液缓慢推注（推荐等级 1，证据水平 C）。
3. 为了 LvO 得到最佳显示，以及减少基底部的声衰减，推荐使用可以发现非线性基本频率反应的 VLMI 显像的脉冲序列方案（视频 5-8，见 www.onlinease.com）。短暂高 MI（>0.8）闪击（5-15 帧），可清除心肌内 UEA。改善心内膜边界的显示^[10]（推荐等级 1a，证据水平 B）。

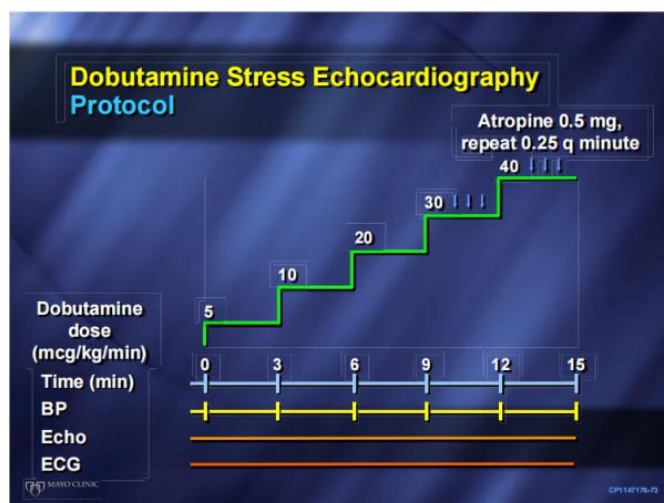


图 7 展示的是常用的多巴酚丁胺负荷超声心动图（DSE）方案。连续成像可以允许在缺血一开始出现的时候（缺血阈值）就被检测出来。

III. 负荷试验方法

运动和药物负荷方式，包括生理效应，试验选择，血流动力学反应，和禁忌症等将在表 2 展示。

A. 运动负荷实验

如果患者能够运动，那么考虑运动负荷大部分时候是评估心肌缺血的首要选择，因为它可以保留电机械反应及提供功能状态，还可以提供重要的预后信息。运动负荷试验可应用平板或踏车（直立位或半卧位）运动进行。如果是进行平板运动试验的话，布鲁斯方案（表 4）是超声心动图室最常使用的方案，取图包括静息，运动峰值后即刻及恢复期^[14]。患者每阶段运动 3 分钟，并逐渐增加运动强度，直到出现无法运动的相关症状、显著

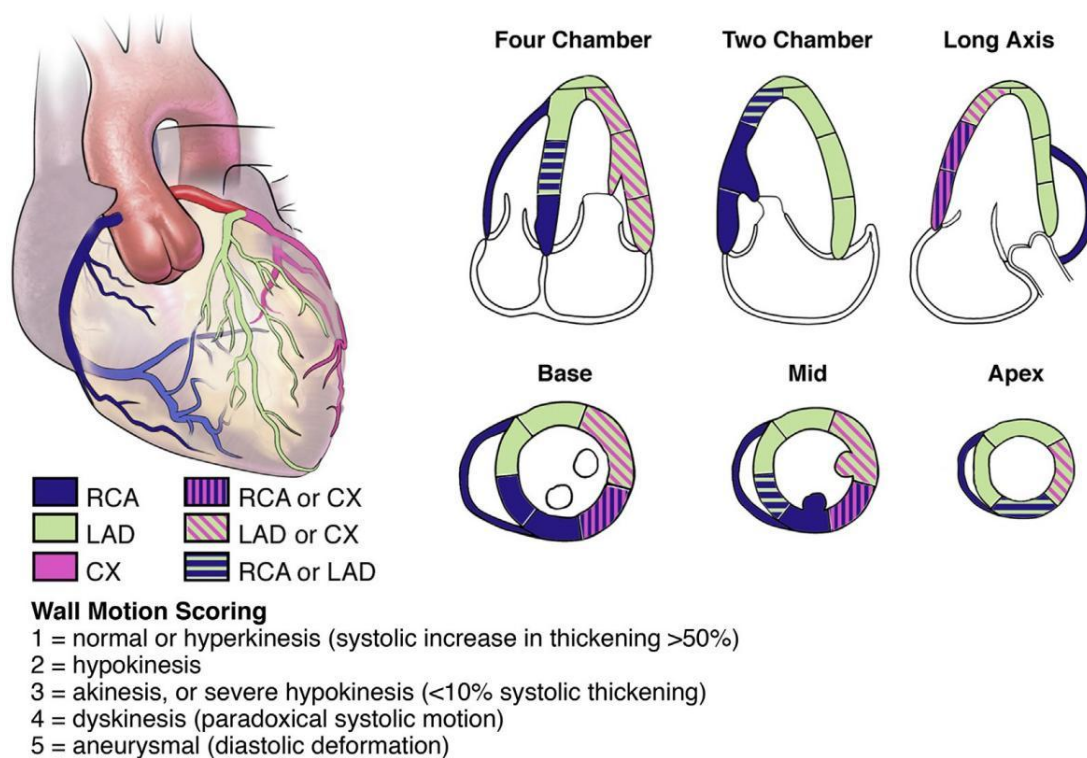


图8 典型右冠状动脉 (RCA), 前降支 (LAD), 以及左回旋支 (LCX) 的支配区域。冠脉分布因人而异。有些节段存在多支冠脉灌注情况⁴⁷。引用自 Lang et al.⁴⁷ 列表举出了室壁运动积分系统。

的血压、心律或心电图 ST 段异常等^[15]。运动后的图像存取需要尽快获得 (1-2 分钟以内) 非常重要, 因为有时运动后室壁运动会恢复非常快^[16]。在这一时间段内获得的满意质量的图像是诊断的关键。有些患者心率恢复非常迅速, 这也是预后较好的一个标志, 不应该因此而减少运动负荷超声的应用。

塌车运动负荷一般由 25 瓦运动功率开始, 每 2 到 3 分钟增加一次运动功率, 直到症状限制了运动或发生心律失常, 或在运动过程中超声图像监测看到了明显的异常发现¹⁷ (图 5)。A 虽然有些中心在患者达到年龄预测的最大心率的 85% 时就中止运动, 但继续运动可以进一步诱发病状且增加试验的敏感性, 而且可以发现一些只有在更高做功负荷时才出现的异常。应该记录患者达到的做功负荷及经性别年龄矫正后的预测做功负荷百分比; 无法达到 80% 的预测做功负荷讲降低试验检出心肌缺血的敏感性。既往阿托品也有被用来与运动负荷超声心动图结合以试图延长心动过速时程以达到检出心肌缺血^[17]。然而, 目前已被证实即使注射了

阿托品后在恢复期心率仍然呈指数级下降, 因此并不推荐运动试验时给予阿托品静脉注射。仰卧位踏车的其中一个最重要的优势是其可以反复在运动各个阶段进行监测心脏功能, 尤其是当患者存在静息室壁运动异常时, 可以应用其进行存活心肌的检测^[18]。有数个研究评估了应用低水平运动负荷超声心动图进行存活心肌检测的能力, 低水平运动试验应用每 3 分钟增加 25 瓦功率的方案, 每分钟检测心率 (HR), 室壁运动以及血压。心肌存活是指静息时严重的运动减弱或无运动的心肌节段在负荷后诱导出心肌节段增厚。为了确定是否存在存活心肌, 需很小心观察这些节段在低水平运动阶段的室壁增厚情况, 应避免心率增加过快到了相应节段的缺血反应^[19-21]。负荷超声在检出冬眠心肌患者的可逆性功能不全的准确性与正电子发射断层扫描 (PET) 相当^[22]。

除了评估冠脉血流储备以外, 同样可以评估运动后的心脏血流动力学以区分症状是来自缺血还是舒张功能^[23-26]。舒张功能改变可以在收缩功能发生变化之前。舒张功能参数可以在接近运动峰值时进行记录, 如果主

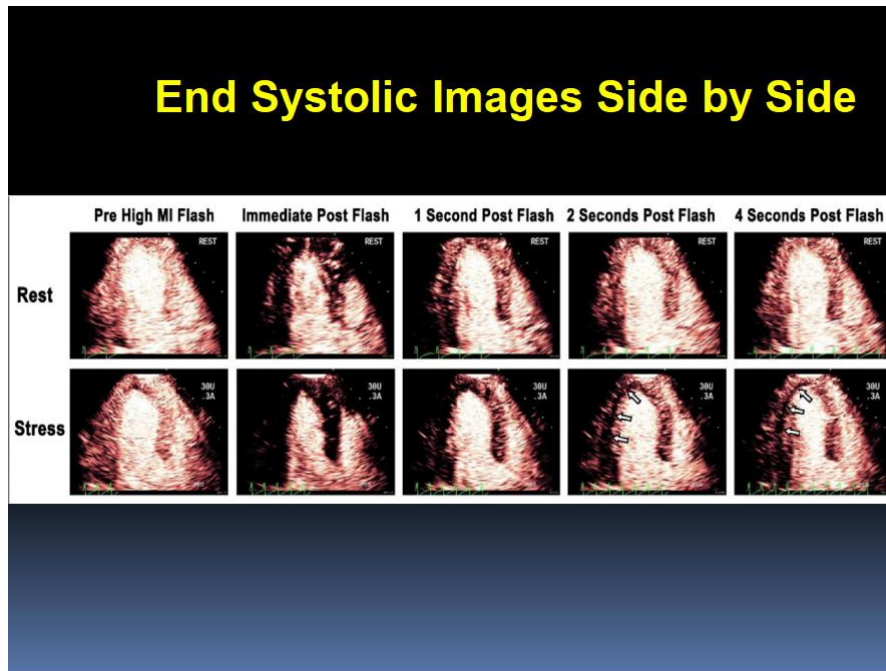


图 9 展示了应用 VLMI 成像连续输注 UEA 并进行间断高机械指数脉冲的心肌声学再充填。图像取接近收缩末期。为静息状态 (上栏), 心肌声学再充填应该在 4 秒以内。为负荷状态(下栏), 再充填应该在 2 秒以内。箭头所示为基底到室间隔中段的再充填延迟。

要目的是检出心肌缺血，那么在室壁运动评估完后还可以进行舒张功能评估。舒张功能的参数在峰值运动后短期内获取可以在更低心率下进行，可以避免二尖瓣 E 和 A 峰的融合从而改善测量的准确性。舒张功能指标应该在静息及负荷后均存取，尤其是推荐来评估气促的患者，包括二尖瓣流入道 E 和 A 峰速率，二尖瓣瓣环 e' 速率，以及三尖瓣返流 (TR) 的峰值速率。(推荐级别 IIa, 证据水平 B)。运动后平均 $E/e' > 14$ 或室间隔 $E/e' > 15$ 提示充盈压增加；三尖瓣返流速率应该考虑是否由于肺血流增加引起。肺静脉血流，二尖瓣减速时间，以及左房 (LA) 容积指数同样有用，尤其是经胸超声心动图还没完成的时候。在基础状态及峰值运动时进行彩色多普勒血流评估二尖瓣返流可以帮助诊断缺血性二尖瓣返流。表 6 展示的是运动超声心动图在不同阶段可以测量的参数^[4]。运动负荷超声心动图是一个严重伤害很少，且非常安全的检查^[27,28]。运动过程中可发生心律失常或运动异常，但通常停止试验后这些情况很快会得到改善。

B. 药物负荷试验

当患者无法运动时，药物负荷试验（多巴酚丁胺或血管扩张剂）是用于心肌缺血评估的最佳方式。DSE 也是负荷超声心动图中评估心肌存活最常用的方法。多巴酚丁胺通常以分级剂量给药的方式，从 $5 \mu \text{g/kg/min}$ 开始，每隔 3 分钟增加到 10, 20, 30 和 $40 \mu \text{g/kg/min}$ (图 7)^[4]。小剂量多巴酚丁胺，开始剂量低至 $2.5 \mu \text{g/kg/min}$ ，可能有助于识别异常节段的存活心肌状态^[31]。当仅用多巴酚丁胺不能达到目标心率时，特别是在服用 β -受体阻滞剂的患者和那些有单支血管病变的患者，可以加用阿托品来增加 DSE 的敏感性^[32]。达不到目标心率降低了 DSE 检测缺血的敏感性。根据需要达到目标心率的情况，阿托品剂量为 0.25 至 0.50mg，间隔 1 分钟给药，总量为 1.0 至 2.0mg。建议老年患者、身体瘦小的患者和接近目标心率的患者使用较小的剂量增量(0.25 mg)。最小剂量应用于避免副作用，包括中枢神经系统毒性，建议对既往有神经精神症状或体重指数低于 24 kg/m^2 的患者使用较低的总剂量(1.0 毫克)^[33]。在多巴酚丁胺 20 或 $30 \mu \text{g/kg/min}$ 剂量阶段使用阿托品，而不是在 $40 \mu \text{g/kg/min}$ 剂量时使用，有助于更早达到目标心率 (年龄预测最大心率的 85%)，而且副作用更少，并缩短

测试时间,特别是在心率没有如预期增加的情况下^[34,35]。

终止试验的终点包括达到目标心率、低血压、新的或恶化的室壁运动异常、严重心律失常、严重高血压和无法忍受的症状^[30]。停用β-受体阻滞剂将促进目标心率较易实现,但取决于β-受体阻滞剂使用的适应症,停用β-受体阻滞剂可能伴有高血压或心律失常。要消除β-受体阻滞剂效应,需要将这些药物停用5个药物半衰期,临床上比较少这样进行。β受体阻滞剂可用于逆转多巴酚丁胺的作用,并可在峰值压力或恢复时提高测试灵敏度^[30,36]。药物负荷试验已被证明是非常安全的,可以由医生或受过专门培训的注册护士监督^[27]。患者可能出现轻微的心律失常,如房性或室性早搏,或更严重的心律失常,如心房颤动和/或非持续性室性心动过速。这些心律失常通常在停止输液后消失,尽管它们可能会持续存在并需要药物治疗^[37]。如果发生持续性室性心动过速,这很可能是由于缺血造成的。

同样可以应用血管扩张剂(双嘧达莫或腺苷)进行负荷试验,以评估缺血、心肌灌注和心肌存活^[38]。注意,这些药物在反应性气道阻塞或严重低血压的患者中是禁忌的。在6到10分钟内,双嘧达莫的安全剂量高达0.84mg/Kg。在输注峰值阶段给予阿托品或握拳动作可以提高检测灵敏度。腺苷与声学造影相结合,也可以用来评估心肌灌注。腺苷输注速度为140 μg/kg/min,持续时间为4-6分钟,最大输注剂量为60毫克。腺苷的半衰期比双密达莫短,因此作用时间也比双密达莫短。DSE负荷超声心动图比血管扩张剂负荷超声心动图更受欢迎,因为它对检测冠心病有较高的敏感性,还可以评估心肌灌注情况。

所有负荷试验的禁忌症包括急性冠脉综合征、严重心律失常、恶性高血压、严重的左心室流出道(LVOT)阻塞和有症状的严重主动脉狭窄。

关键点:

1. 运动负荷试验比药物负荷试验更具生理学意义,它包含了对患者运动能力及预后的重要发现。因此,如果病人可以运动,这是首选的负荷方式。(推荐I类,证据A级)
2. 踏车负荷超声心动图(直立或仰卧位)在技术上更适用于冠状动脉血流储备和舒张功能的评估。
3. 当患者不能运动时,DSE是评估心肌缺血的首选替代试验。
4. 诊断终点包括DSE中至少达到根据年龄和性别目标心率的80%。

IV. 图像结果判读负荷试验方法

A. 冠心病局部室壁运动异常的病理生理及检测

室壁运动(室壁增厚和心内膜向内偏移)的目测评估仍然是负荷超声心动图分析的主要方法。阻塞冠脉供血的心肌区域通过与静息状态下对比的室壁运动减少(运动减弱)来识别,或者与冠状动脉供血正常的区域的负荷前后的是比运动反应进行对比。在静息状态下,心肌前半部分(心内膜下)对总收缩期增厚的贡献率高于心肌后半部分(心外膜下),并接受更多的血流量。即使在没有冠状动脉阻塞的情况下,负荷导致的心动过速也会导致心内膜下血流量的相对心外膜下减少。在冠状动脉阻塞和心动过速的同时存在时,心内膜下血流量进一步减少,导致相应的室壁增厚和心内膜偏移的减少^[39,40]。当存在严重的冠状动脉阻塞时,可能会导致伴有生化检测异常的缺血和更持续的室壁运动异常(心肌顿抑),这在使用负荷后(恢复期)成像时提高了疾病的检出率。

对局部室壁功能的分析必须包括对室壁增厚的评估,而不仅仅是对室壁运动程度的评估。室壁增厚在下壁基底段和间隔基底节段应该得到保留,这些节段由于二尖瓣-主动脉纤维结构的牵扯而导致运动减少,但不是由缺血引起的。对室壁增厚的评估也可能有助于发现较小的缺血区,这些缺血区与非缺血区相连,并随着负荷

Table 3 不同负荷试验模式下的正常和缺血性反应

	局部正常反应	局部缺血性反应	整体正常反应	整体缺血性反应
平板运动试验	试验后较静息状态运动功能亢进	较静息状态运动功能亢进	左室舒张末期容积EDV增加 左室收缩末期容积ESV减少 左室射血分数EF增加	左主干及多支病变时左室舒张末期容积EDV增加 左室收缩末期容积ESV增加 左室射血分数EF减少
仰卧位踏车试验	运动功能亢进, 但弱于平板运动试验和多巴酚丁胺试验	较静息状态运动功能亢进	左室舒张末期容积EDV小幅增加 左室收缩末期容积ESV减少 左室射血分数EF适度增加	左主干及多支病变时左室舒张末期容积EDV增加 左室收缩末期容积ESV增加 左室射血分数EF减少
多巴酚丁胺试验	运动功能显著亢进 较静息状态和低剂量, 收缩速度加快	运动功能亢进 较低剂量和大多数时候静息状态, 收缩速度降低	左室舒张末期容积EDV减少 左室收缩末期容积ESV显著减少 左室射血分数EF显著增加	左主干及多支病变时左室射血分数EF减少和心室腔扩张并不常见

而变得运动亢进。

用于分析负荷超声心动图的工作站和软件应提供各种手段, 以改善对室壁增厚和室壁运动程度的目测评估。可以使用光标来标记舒张期心内膜边界的位置, 以便为评估收缩期增厚和运动提供固定的参考点。提供蒙版或彩色舒张末期图像并将收缩期心内膜偏移的程度描绘为替代颜色的软件可能有助于评估室壁增厚的程度, 并有助于识别由于过度心脏平移运动而不是缺血而导致的异常。(视频 9, 见 www.onlinejase.com)

除了室壁运动收缩幅度的减小外, 缺血还会延迟收缩运动的开始(收缩延迟), 降低收缩速度, 并引起收缩期后的收缩。使用定量技术可以更容易地检测到这些异常表现, 但也可以通过使用数字化技术来可视化检测。缺血的节段收缩和舒张的延迟可能在不到 50 毫秒到 100 毫秒之间^[41]通过帧频的增加, 目前的超声系统拥有了必要的时间分辨率, 使有经验的观察员能够视觉识别收缩的延迟(视频 10, 见 www.onlinejase.com)^[42, 43]。收缩期开始的视觉评估已被证明可以提高灵敏度和观察者之间的一致性^[44]。

用于负荷超声心动图分析的软件应使操作者能够在静息和负荷图像之间逐帧地比较节段收缩的时间, 并允许操作者将阅片限制在收缩早期, 以检测收缩期开始的延迟^[45, 46]。虽然阅读收缩期图像是必要的, 但应始终采集和阅读静息和负荷状态下的完整心动周期的图像, 以将收缩延期和收缩期后缩短与其他导致室壁运动不同步的情况进行区分, 如室间隔早期松弛(视频 11, 见 www.onlinejase.com), 完全性左束支传导阻滞 (LBBB), 和右心室起搏, 则可能需要检查整个心动周期。

B. 局部心肌功能分级

评价局部的心肌功能时, 通常可采用 16 节段或 17 节段的左心室模型^[47]。(图 8) 在临床实践中, 节段性室壁运动(RWM)和室壁增厚的评估, 通常采用 16 节段模型。

如果评估心肌灌注, 或者与其他成像方法进行比较时, 则推荐 17 节段模型, 它还包括了心尖帽, 即左心室腔外的区域^[47]。要评估室壁运动, 应该在多个切面对每个节段进行单独的、理想的分析。根据五分法对每个节段的功能进行静息和负荷运动下的分级。评分如下:

正常或运动亢进=1(收缩期室壁增厚>50%), 运动减

Table 4 对负荷超声结果报告的相关建议

- 基线局部室壁运动评估
 - B 局部(或整体)室壁运动异常的数目、位置和严重程度
 - B 是否存在室壁增厚或变薄
 - B 射血分数的评估
- 负荷试验局部室壁运动评估
 - B 局部(或整体)室壁运动异常的数目、位置和严重程度
 - B 评估射血分数对负荷的反应
 - B 评估收缩末期大小对负荷的反应
 - B 负荷反应可能包括不同阶段的负荷,特别是存在静息时室壁运动异常的情况
 - B 充分的影像学评估
 - B 超声增强剂的使用,包括种类管理和剂量控制
- 负荷试验的类型
 - B 药物负荷试验中药品剂量
 - B 负荷试验的充分性
- 运动负荷试验应依据患者年龄和性别采取合适的负荷量和程度。
- 多巴酚丁胺负荷试验是否达到目标心率
- 如果在负荷试验未充分进行时没有检测到心肌缺血,应补充以下会影响检测缺血敏感性的相关因素
 - B 每个阶段的心率和血压
 - B 心电图表现,包括是否存在缺血和心律失常
 - B 心脏病相关症状
- 建议用图表来表示在静息状态和负荷状态下的室壁运动
- 如果患者还没有行经胸心脏超声检查,则应描述静息图像上的其他发现。
- 针对劳力性呼吸困难的患者,应另外评估静息状态和负荷状态下E/e'比值、右心室收缩压和/或氧饱和度(通过脉搏血氧计)可能是有益的
- 对整体概括
 - B 正常表现、缺血性表现、室壁运动异常或复合性病变

退=2(<40%), 严重运动减退或运动迟缓=3(<10%), 运动障碍(反常收缩运动远离左室中心)=4, 室壁瘤(舒张期变形)=5,如前所示 1(图 9)。虽然最新的指南没有建议根据室壁瘤的存在进行单独的分类^[48],但由于预后和治疗策略的影响,当它明显存在时,应该对它的存在进行关注。^[49] T 室壁运动评分指数(WMSI),是通过将单个节段的得分总和除以节段的个数得出。局部心肌功能的评估还应注意在静息状态下舒张期室壁厚度明显降低的节段(<正常节段厚度的 70%或绝对厚度 6 mm),这表明跨壁的心肌梗死和瘢痕形成^[50]。

C. 在负荷期和恢复期的评估

在多巴酚丁胺、踏车、心脏起搏和血管扩张剂的等各种负荷的早期和后期进行成像,对冠状动脉疾病严重程度的评估和试验的敏感性有很大提高。在负荷的早期阶段,室壁运动异常的出现表明存在严重的冠状动脉阻塞伴有心肌灌注储备减少或缺失^[51]。

在使用多巴酚丁胺或自行车的负荷中,比较低负荷和峰值负荷下获得的图像对于检测中度冠状动脉阻塞

具有诊断价值^[52, 53]。在中度冠状动脉阻塞并保留一定灌注储备的情况下,低水平运动或小剂量多巴酚丁胺可以见到与血流量增加相对应的心肌增厚和室壁运动增强。在高水平的负荷状态下,心动过速和冠脉阻塞的同时出现会导致心内膜下血流明显减少,相应的局部心肌功能也会降低。识别这种双相室壁运动反应——在低水平负荷下心肌功能的改善和在高水平负荷下的心肌功能减弱,被证明可以提高负荷超声心动图的敏感性(视频 12,见 www.onlinejase.com)。评估在多巴酚丁胺或自行车负荷试验中期间的双相反应,是最检测存活心肌和心肌缺血情况的最佳方法。(推荐 I 级,证据 B 级)

在自行车运动或药物负荷过程中持续监测室壁运动,可以确定心肌缺血的阈值,即最早发生室壁运动异常的心率。这些信息可以用来估计疾病的严重程度,并对已知或疑似冠心病的患者进行危险分层。低心率或低心率-压力乘积时出现的室壁运动通常提示存在严重狭窄或多支病变。

表 5 优化心肌造影剂再充填分析的具体技术考虑

伪像的典型位置	伪像/问题	超声医师校正方法	附加要点
心尖-心肌	对比度降低	增加静息状态下的近场TGC.	如果静息状态下室壁运动正常，则灌注也应正常，因此该设置中的缺陷是一种伪像。
基底节段心肌	心肌对比度降低	缩短心尖切面以获得近场中的基底段.	如果静息状态下室壁运动正常，则灌注正常，因此在没有室壁运动异常的情况下，不存在静息造影剂缺损。可缩短任意心尖窗以更好地显示基底节段灌注
心肌对比度整体降低	持续输注不足或团注不足	检查静脉部位，确保没有阻塞；提高输液速度；确保对比度不是太稀薄，并保持充分混合	如果使用连续输注的话可以换成小剂量团注
左室腔对比度	基底节段/中间节段的阴影	减慢输注速度或减小团注量和冲管速度。轻微增加远场时间增益补偿	输注(与团注相比)减少了阴影问题，且能够更快地纠正问题。
心尖两腔切面中的肋骨阴影	无法看到前壁的基底段和中段	一个存图显示下壁，另一个存图用于显示缩短的聚焦前壁的切面	也可以使用胸骨旁短轴窗检查前壁

在负荷停止后的恢复期获得的图像可以提供许多有用的信息。在恢复期时室壁异常运动的持续存在可能是由于心肌顿抑引起，也可能是存在严重缺血的指标^[54, 55]。对于 DSE，缺血性室壁运动异常可能最早出现在恢复期，而心肌功能在负荷峰值时看起来正常。

视频中显示了一个负荷后室壁运动异常的例子。(视频 13, 见 www.onlinejase.com)。因此，对于在多巴酚丁胺负荷期间没有明显室壁运动异常的患者，建议额外进行一轮负荷后早期的显像。对于那些有严重的、广泛的负荷诱导室壁运动异常的患者，应该考虑行晚期恢复成像，以评估这些异常恢复的情况。负荷超声心动图的优点是可以在恢复期间检测到这些缺血的迹象，这是核灌注成像不能做到的。

D. 右心室功能的评估

研究右心室(RV)功能的负荷试验在冠心病诊断中的价值，主要采用心尖四腔切面。为获得专用的右室视图，超声探头需要位于更中间的位置。专用右室切面所显示的右室侧壁，主要由右冠状动脉边缘支供应^[56]。用 M

型超声心动图评估右室侧壁朝向室间隔的运动并测量三尖瓣环平面收缩偏移(TAPSE)或心尖四腔切面三尖瓣环的峰值收缩速度(使用组织多普勒成像)对检测右冠状动脉有帮助^[57, 58]。测量到的三尖瓣环运动>4mm 的室壁运动的减弱是最接近于右冠阻塞的表现。(视频 14, 见 www.onlinejase.com)。多巴酚丁胺负荷引起的瓣环运动减弱可以作为右室缺血的一个指标，但在右室前负荷和后负荷显著降低时，也可能导致瓣环运动没有变化^[57, 59]。由负荷引起的整体右室收缩功能的降低是罕见的，但也可发生在广泛的多支冠状血管缺血或运动性肺动脉高压的情况下。

关键点:

1. 当怀疑右冠状动脉疾病时，心尖四腔心切面中应包括右室游离壁，以评估侧壁和三尖瓣环的运动。用右室侧壁和三尖瓣环运动评估检测右室缺血情况。(推荐 I 类，证据 B 级)

E. 局部和整体左心室反应在不同负荷设备时的差异

除评价节段性左室功能外，还应评估整体左室在负

Quantitation of Mitral inflow E/A and E/e' ratio Changes with Ischemia

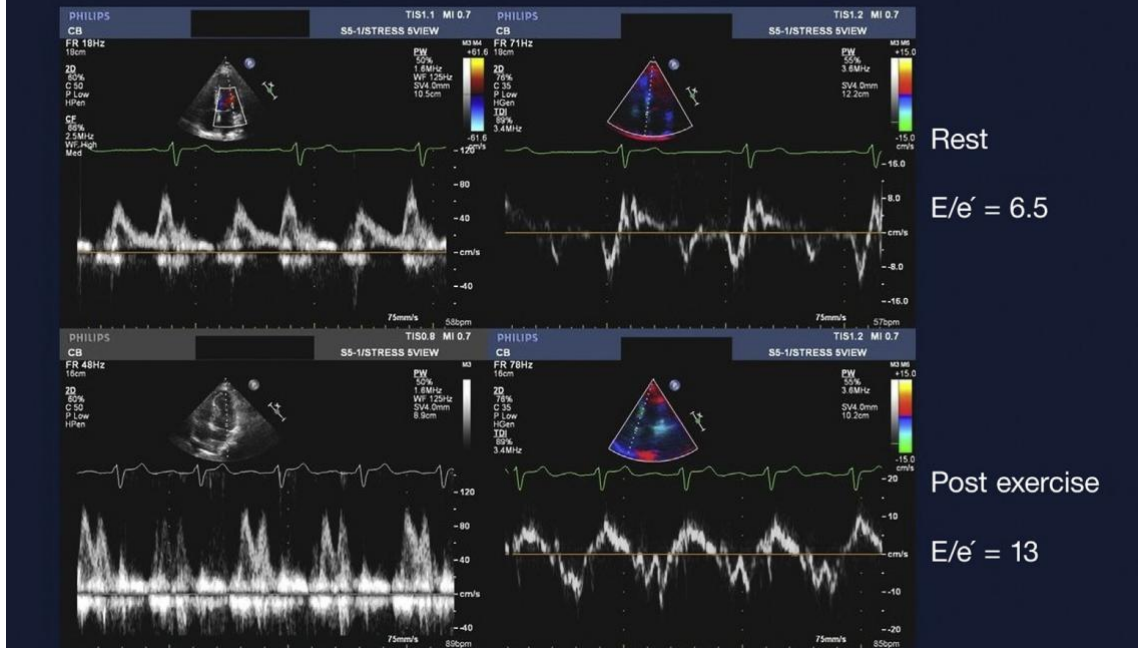


图 10 采用二尖瓣血流 E/A 和 E/e' 比值对缺血改变进行定量评估。上图为静息状态下二尖瓣血流多普勒和二尖瓣环间隔组织多普勒结果：E 峰大于 A 峰，E/e' 为 6.5。下图为运动负荷试验后二尖瓣血流多普勒和二尖瓣环间隔组织多普勒结果：E 峰大于 A 峰，E/e' 为 13。

荷时的反应。负荷诱导的左室形态、腔室大小和整体收缩力的改变可以提示有无缺血^[60, 61]。在评估缺血时，需要考虑局部和整体左室在不同负荷设备时的特定形态差异。表 3 列出了正常受试者和阻塞性 CAD 患者分别对于不同负荷形式以及其局部和整体功能的反应^[61-74]。正常负荷超声心动图的定义是静息和负荷状态下整体和静息室壁运动均正常。对多巴酚丁胺负荷试验的正常反应是显著增加的心肌局部和整体收缩力(运动增强)，以及由于前、后负荷减小引起的显著缩小的左室腔。在 DSE 期间，即使出现明显的缺血性室壁运动异常，也可以观察到左室腔的缩小^[61]。在正常受试者中，平板运动试验通常会导致收缩末期心腔的缩小，但与多巴酚丁胺相比，收缩性增加的幅度较小。与多巴酚丁胺和踏车运动负荷相比，踏车负荷试验的正常反应是收缩力的轻微增加，由于相对于其它两种形式的负荷试验，前负荷和后负荷都较高，所以腔室的缩小不那么显著。踏车、多巴酚丁胺和血管扩张剂负荷试验下的心肌室壁运动增强的缺乏，可以提示冠状动脉阻塞的存在，但心肌室壁

运动增强的缺乏并不一定是提示阻塞性疾病特有的。心肌室壁运动增强的缺乏可能是由于微血管疾病，或者运动引起的高血压反应，又或者可以反映出潜在的心肌病。缺血性反应是指静息状态下正常心肌壁运动的节段在负荷下出现新的心肌室壁运动的异常，或静息状态下异常心肌室壁运动的节段在负荷状态下的恶化。

严重的静息状态下异常的心肌室壁运动而不随负荷改变(包括无双相反应)被认为是一种固定的室壁运动反应，表现为透壁性心肌梗死区或有限存活的心外膜边缘。在存在左冠状动脉主干或多支血管阻塞的情况下，运动负荷试验比多巴酚丁胺或血管扩张剂负荷试验更容易出现射血分数(EF)下降或收缩末期心腔的扩大^[61]。(视频 15, 见 www.onlinejase.com). 应该注意的是，心肌室壁不运动变成反相运动通常被认为是梗死节段的机械反应，而不是缺血^[75, 76]。

F. 报告

关于报告的建议如表 4 所示。静息状态和负荷状

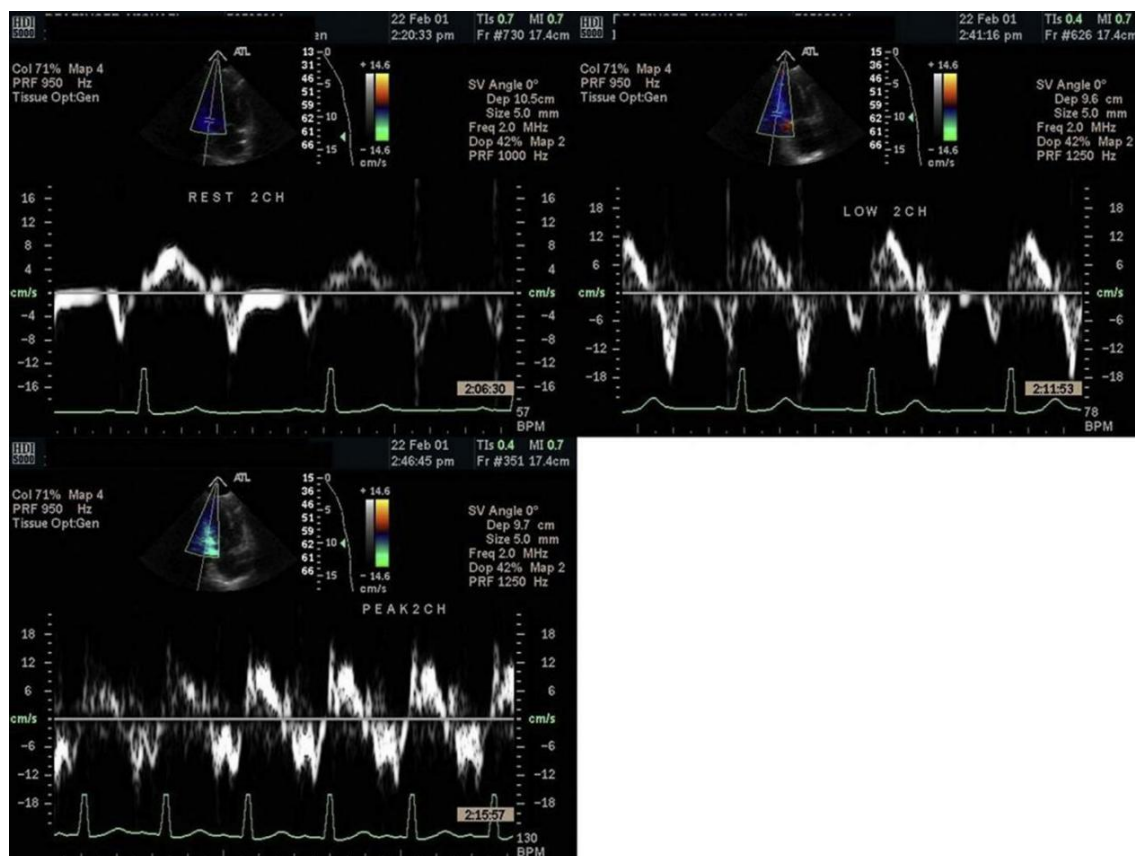


图 11 下壁缺血的组织多普勒成像结果，图为右侧 CAD 患者在多巴酚丁胺负荷试验时基底段组织速度的频谱多普勒超声心动图，左上角为静息状态；右上角为低剂量；左下角为峰剂量。收缩期和舒张早期均有双相反应。静息状态： $(s' = 8 \text{ cm/s}, e' = 10 \text{ cm/s})$ ；低剂量： $(s' = 14 \text{ cm/s}, e' = 18 \text{ cm/s})$ ；峰剂量： $(s' = 11.5 \text{ cm/s}, e' = 13 \text{ cm/s})$ 。

态下心肌室壁运动异常的数目、位置和严重程度应用图表表示。当存在静息状态下心肌室壁运动异常时，在踏车运动负荷或药物负荷试验中除了要进行峰值阶段成像，还应包括对中间阶段及过程的成像。

图像解读应该分析总结异常的范围、严重程度和冠状动脉对应的解剖位置等信息。应注意负荷引起的在超过一支以上的冠状动脉分布区域的心肌室壁运动的异常，以及腔室扩张等高风险的表现。在一些情况下医师可选择不在心肌室壁运动记分图上对可疑的静息或负荷引起的运动异常进行分级，而是标注这些异常可能与非缺血原因有关。这些异常可包括在负荷诱导下的高血压反应、二尖瓣脱垂患者基底下侧壁的运动异常、通过起搏或 LBBB 导致的间隔运动障碍、开胸手术后室间隔的收缩前运动、膈肌升高患者下侧壁的假性运动障碍等导致的运动减弱或心腔收缩末期的缩小。

报告还应包括所使用的负荷的方案、运动时间或药物的峰值剂量、达到的最大心率、血压反应、最大心率-收缩压乘积、运动量以及负荷量是否足够。此外，还应注意试验终止的原因、心脏症状、药物使用的副作用以及负荷心电图(ECG)的结果，包括注意有无心律失常的存在。

如果患者没有做过静息经胸超声心动图检查，则应描述基线超声心动图的结果，包括左室壁增厚、瓣膜异常或心包积液，以及近端主动脉的外观。如果患者以前有过负荷超声心动图检查，应该回顾该检查，并在报告中加入对比陈述。

G. 超声增强剂在灌注成像评价中的应用

尽管大多数心脏科专家仍然认为单光子发射计算机断层扫描(SPECT)是在负荷试验期间评估心肌灌注的首选诊断工具，但放射性核素 SPECT 和 PET 都受到空间

分辨率低、成本高以及对患者和与患者一起正在工作的医疗人员有严重辐射暴露的限制^[77-79]。对患者的辐射暴露通常超过 10 毫西弗(mSv)，随着时间的推移，重复检查可导致累积暴露超过 100 毫西弗^[79]。据估计，在美国每年进行的 900 万次放射性核素 SPECT 心肌灌注成像研究导致每年超过 7400 例癌症^[78]。SPECT 也受到衰减伪影的限制，这可能妨碍对前壁(乳腺衰减)和下壁(膈肌衰减)的诊断^[77]。重要的是，在血管舒张剂负荷作用下，放射性核素示踪剂主要检测心肌血容量的变化，这并不比检测生理相关的冠状动脉狭窄时心肌血流量变化来的敏感^[80]。

利用 UEAs 进行的实时心肌声学造影(RTMCE)技术，提出了一种基于振幅调制(有或无相位调制)的实时 VLMI 脉冲序列方案，增加在 MI <0.2 时微泡的非线性反应，同时抵消心肌和组织的线性反应^[81, 82]。因此，成像方式和 UEA 的剂量与增强 LVO 所需的并无不同。用于评估心肌灌注的脉冲序列方案减少了对微泡的破坏，以及减少了使用基本非线性成像时的远场衰减，并增强了微泡的信号，允许在负荷超声期间同时评估心肌灌注和室壁运动^[82]。从生理学角度看，RTMCE 能够监测所有负荷成像类型期间心肌血流的变化，而使用心脏核磁共振(CMR)或 SPECT 血管扩张剂负荷成像仅能检测到的血容量变化^[80]。正因为如此，与 SPECT 成像或传统的心肌室壁运动分析相比，RTMCE 负荷灌注成像有可能提高对与生理相关的冠状动脉狭窄的检测，从而更好地评估风险^[83-87]。(图 9，参考视频 16-17，在线于 www.onlinejase.com)

实时心肌声学灌注成像进行心肌灌注成像分析的关键点是可以分析各个节段的再充填。这取决于一些技术因素，以及理解静息及负荷时灌注与功能之间的关系(表 5)。获得合适的静息灌注图像时关键，建议使用

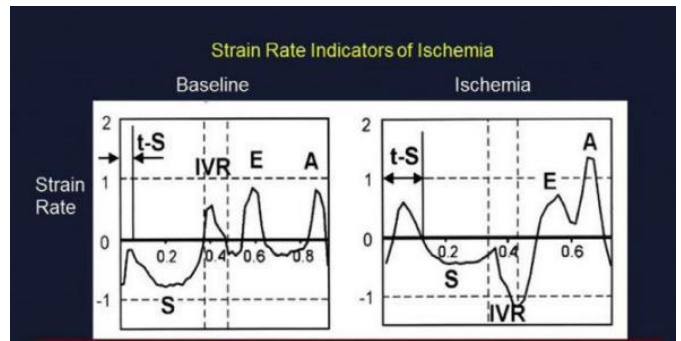


图 12 图为缺血的应变率指标(引用自 Pi-slaru C 等人⁹⁹)。结果显示缺血会导致(1)较长时间才开始收缩期缩短，(t-S)称为迟滞；(2)收缩期应变和应变速率降低；(3)收缩后缩短[在等容舒张期进一步缩短(IVR)]。E 峰伴随缺血时舒张缩短而减低。引用自 Pislaru C, Abraham TP, Belohlavek M. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:443-54, 已获得 Wolters Kluwer Health 的批准。

连续输注造影剂的方式。一个关键的生理现象是如果静息心肌室壁增厚正的话，相应节段心肌灌注应该正常。因此，一切技术的因素在负荷前需要为此调整(如心尖近场增益，基底段衰减等)。如果没有校正，同样的灌注缺损出现在负荷后图像的话将难以判断这是灌注缺损还是伪像。与静息情况不一样，任何形式的负荷后均可出现单纯灌注缺损而不伴室壁运动异常的情况。(视频 18-22，见 www.onlinejase.com)。虽然已经大量研究证实其潜力，应用 RTMCE 的灌注成像仍然没有被 FDA 批准。因此，在美国，RTMCE 也只在一定数量的有经验的中心进行。

V. 定量分析方法

发展可重复、准确和易于使用的定量分析技术，并且可常规应用于负荷超声心动图一直是研究的一个主要焦点[1]。左室室壁运动视觉评价的主观评价和专业知识要求，初步为定量方法的研究提供了动力。此外，定量分析还可以提高冠心病检测的敏感性。在大多数负荷实验室中，由于时间的限制以及在图像技术困难时负荷重复性方面的挑战，左室容积和射血分数的测量并不是经常使用的。然而，在特定的情况下，射血分数和收缩期末容积的测量可能提供了对负荷异常全面反应的验

表 6：多普勒应变和应变率成像的优点和局限性

优点	局限性
可以用低质量的 2D 图像获取	角度相关
高帧率 (≥100fps)	需要用带有负荷的平移运动手动调整取样容积的放置
量化收缩、松弛的时间和幅度	负荷降低信号质量与侧壁信号质量 (由于分辨率下降)
应变率和应变率评估局部心肌功能(相对于 TDI)	高于最佳观察者间变异性 (10-20%)
应变率反映收缩速度, 这可能是多巴酚丁胺使用的理想参数	数据主要限于药物负荷
	缺血检测的最佳参数尚未确定
	一般只限于评估顶端视野的纵向功能
	非自动化、时间和劳动密集型分析, 以量化多个部分的参数

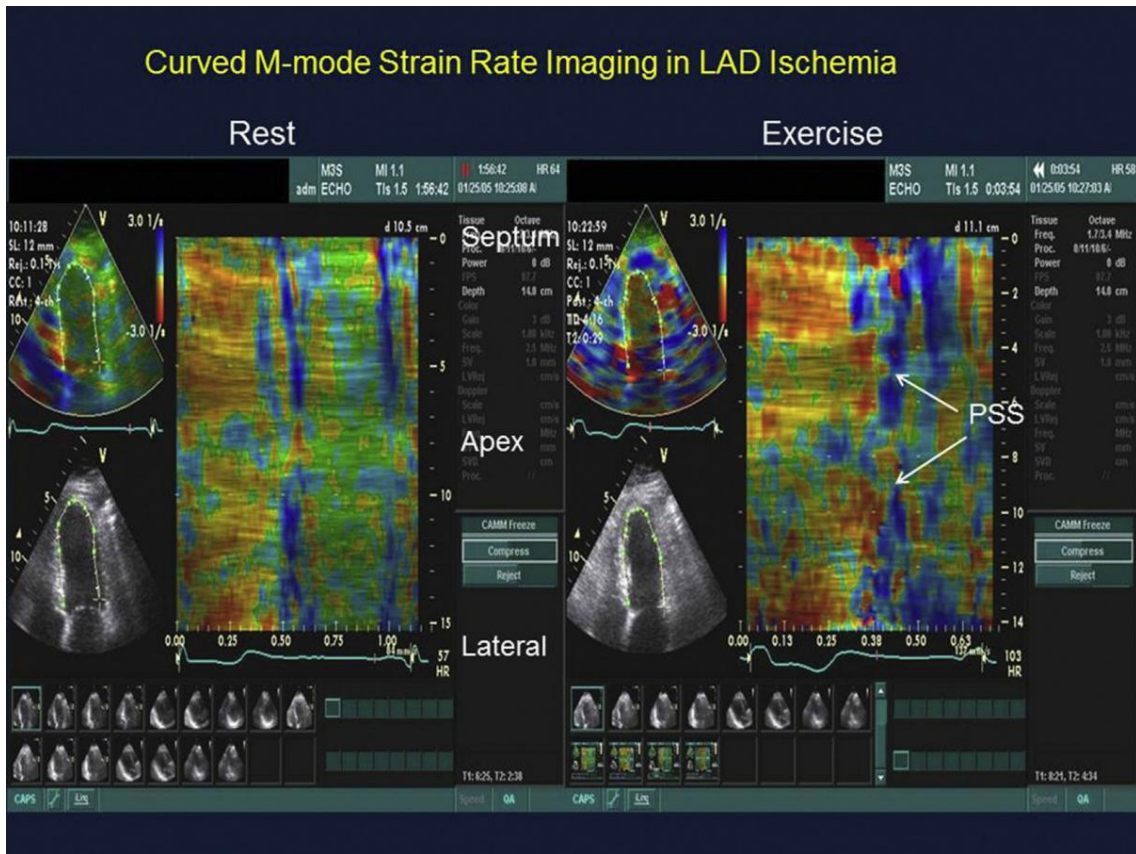


图 13 弯曲 M 型应变率成像在 LAD 缺血中的应用。彩色编码的弯曲 m 模式图像显示多普勒应变率在心脏周期的水平轴和片段位置的每个视图垂直 (从上到下) 与顶点在中线的垂直轴。从静息到负荷, 缩短率的增加是用黄色到棕色到红色来描述的, 舒张期延长率的增加是以蓝色的强度的增加来描述的。没有收缩或放松是用绿色描绘的。在静止时, 收缩应变速率相对均匀 (除顶点外, 所有节段均为棕色至浅红色)。由于观察的角度, 应变率在顶点处是很低的。随着运动的进行, 基底间隔和外侧节段在收缩期变为高动力学 (红色), 而心尖中隔和外侧节段在显著后收缩期缩短 (PSS) 的收缩期出现收缩延迟发作和应变率降低。

证性证据。

静息到运动后早期二尖瓣 E 峰的变化已被证明在冠心病检测中是有效的^[88, 89]。大面积缺血者可出现左室充盈压升高引起的 E 峰升高, 而在较小范围缺血患者中因左室舒张功能受损的发展引起 E 峰下降。在踏车运动或平板运动后, 心尖四腔心切面下采用多普勒测量二尖瓣 E 峰和组织多普勒测量二尖瓣环 e' 峰进行负荷舒张功

能的评估可能有助于评估患者的不明原因呼吸困难。这些变量通常在运动或恢复过程中以每分钟 100-110 次的心率测量, 以避免 E 峰和 A 峰的融合。运动中平均 E/e' 增加到大于 14 或间隔 E/e' 增加到大于 15 与左室充盈压增加有关, 这可能是由于负荷引起的缺血或心肌紊乱引起的舒张功能障碍患者的舒张率不足所致^[23, 90] (图 10)。间隔 e' 最常测量, 但侧壁 e' 在一些患者中是首

表 7 二维斑点跟踪定量：临床应用的优点和挑战

优势	临床应用的挑战
相对非角度依赖（与 DSI 相比）	与 DSI 相比，帧率更低(40-100/秒)，可能导致过高心率下的应变、应变率的低估
更好的信噪比(与 DSI 相比)	依赖于二维图像质量，比视觉分析更低的可行性
可评估纵向、周向、径向应变	平面外运动
快速的、半自动的分析	目前的研究主要限于多巴酚丁胺负荷（运动负荷的不确定可行性）
极性图格式全球和区域收缩期峰值应变分析的简便性	未定义检测缺血的最佳参数
	供应商和不同代软件之间的差异（当前生成软件显示的全局应变值是可复制的）
	区域应变的不确定的准确性和再现性，尤其是在后循环中。
	应变的负载依赖性
	不确定是否可以用斑点跟踪进行对比

表8 负荷下斑点跟踪超声心动图应用的要求与挑战

合理二维图像质量的要求
运动负荷测试 STE 的可行性
UEA 测试可行性
声像仪和医生进行充分培训
应变评估的最佳成像-深度、扇形宽度选择
了解追踪不佳的原因
人工调整感兴趣区域
足够的帧速率(至少 30 帧/心脏周期)，以便能够在较高的心率进行跟踪
确定多巴酚丁胺和运动负荷的正常反应而进行的其他研究
确定 CAD 检测最佳参数的其他研究
应变率-结合多巴酚丁胺负荷时的潜在最优参数；相对于多普勒应变成像帧速率的限制
应变-说明负荷条件
后收缩期缩短-?用于疾病检测的最佳阈值；需要自动化的测量才能适用
其他时间参数-?疾病检测的最佳参数；需要较高的帧速率，需要自动化的测量才能适用
评估区域应变、应变率值的干扰重复性的补充研究

选的，如局限性二尖瓣内侧瓣环钙化或间隔壁运动异常。运动中测量二尖瓣 E/A 和 E/e' 比值的变化是室壁运动分析检测缺血和左室充盈压力增加的有用补充。

声学量化(AQ)利用血液-组织界面的集成背向散射检测，在整个心脏周期内进行心内膜边界跟踪。彩色室壁动力分析(CK)方法是从 AQ 发展起来的，能够自动定量地评估静息和负荷状态下的局部心功能。收缩期的每一帧心内膜偏移都以不同的颜色编码，形成一系列不同的彩色条带，每一条带的厚度代表在这段时间间隔内发生的心内膜偏移的程度。由于对专有软件的要求、劳动

密集型量化以及高质量图像的必要性，CK 没有得到广泛的应用^[91, 92]。

多普勒超声心动图提供的高采样率(≥100 帧/秒)能够同时评估心肌收缩和松弛的时间和幅度。应用脉冲波(PW)多普勒和彩色多普勒技术的心肌节段组织多普勒成像(TDI)已在多巴酚丁胺负荷试验中被研究。局限性包括需要单独取样每个心肌段、由于速度的常规基底到尖端梯度对节段特异性正常值的要求、PW 和彩色多普勒方法之间常规速度的差异，以及需要最小化运动方向与多普勒观察之间的角度。静息到负荷期间射血速度或

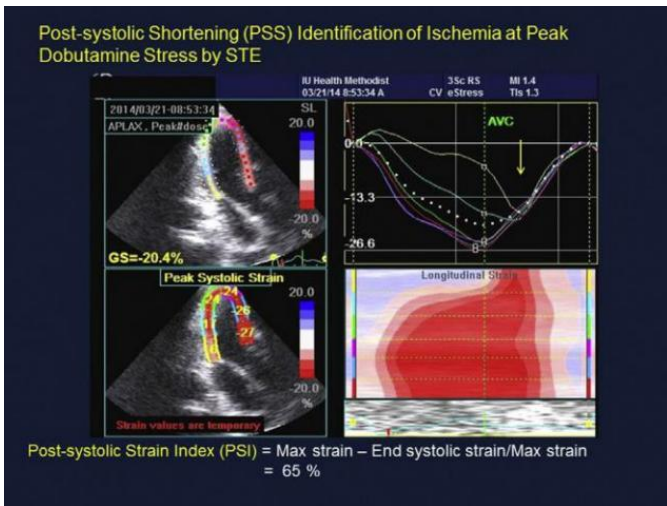


图 14 多巴酚丁胺峰值负荷对收缩期后缩短缺血的鉴别。结果来自负荷试验诱导的下侧壁运动异常的患者（视频 23，可从 www.onlinejase.com 获取）。收缩期峰值负荷应变值(左下图)、心动周期的节段应变值(右上图)和曲线 M 型应变值 (右下图)。下外侧段显示收缩期峰值应变降低，基底外侧节段显示明显的收缩期后缩短（黄色箭头所指）。冠状动脉造影发现右近端冠状动脉狭窄。

等容加速度、最大收缩后速度、舒张早期速度的异常变化已被报道为缺血的标志^[93-96]。多巴酚丁胺负荷下收缩期速度的定量与室壁运动评估具有相当的准确性^[93, 97, 98]。负荷下三尖瓣环速度的评估可用于检测右室冠心病^[57]。

数据采集和分析所需的时间和劳力以及对节段特异性正常值的要求在很大程度上限制了 TDI 应用于研究。但是，在特定的情况下，TDI 可以是一个有用的辅助工具 (图 11)。TDI 测量心肌运动速度的局限性促使人们研究应用应变和应变率成像评价心肌变形的彩色多普勒价值。通过测量应变(心肌长度变化除以初始长度)和应变率(应变随时间的变化)，可以对单个肌细胞节段的收缩和舒张进行评估。彩色多普勒应变和应变率的评估通常在心尖切面进行，以评估纵向功能。主要分布于心内膜下的纵向心肌纤维在应力性缺血时供需不匹配最严重。与组织速度相比，应变和应变率不太容易受到平移运动和约束的影响，与组织速度不同，局部应变和应变率值反映了局部心肌功能。应变率对载荷的敏感性小于应变。应变和应变率测量(由多普勒方法导出)

都依赖于超声角度。应变用长度变化百分比表示，收缩期缩短用负值表示。应变率的单位是 1/s，通常用正数表示。

多普勒派生的应变和应变率数据的高时间分辨率使其可以评估缺血引起的心肌收缩和舒张的时间和幅度的异常。缺血延迟收缩开始，降低收缩期缩短的速度和幅度，导致等容舒张时收缩后缩短，舒张期早期延长的速度和幅度减慢^[99]。(图 12，补充表 1 可从 www.onlinejase.com 获取)。总结了探讨多普勒应变成像检测冠心病的可行性和诊断价值的研究。缺血引起的收缩期应变率降低、舒张开始的时间延迟以及评估收缩后缩短率(PSS)大小的指标被发现是检测疾病最有用的参数 100-103 多普勒应变成像除了对室壁运动的目测评估外，并没有始终如一地显示出额外诊断价值。多普勒应变成像的优点和局限性如表 6 所示。

可视化 M 型曲线图像利用应变率成像提供的信息，而不需要对应变率曲线进行耗时的详细分析。M 型曲线图像技术比定量多普勒应变成像具有更高的可行性 102,106 从收缩期缩短到舒张期延长的转变可以通过突然的颜色变化来很好地划分，这使得能够快速直观地评估收缩停止和舒张开始的局部延迟^[100]。(表 13)。有限数量的研究表明，M 型曲线图像的视觉评估对于室壁运动的视觉评估具有额外的诊断和预后价值^[102, 106, 107]。在采集二维(2D)和 TDI 信息的图像上完成负荷超声检查后，同时可以很容易地获得 M 型曲线图像。然而，处理这些图像并安排它们供医生查看的过程需要几分钟。应使用心脏运动的目测评估来区分应变率中的伪影和真实异常。运动成像的可行性、生成图像的简便性和速度以及图像查看所需的有限时间是 M 型曲线应变率成像的优势，但还需要进一步的验证。

二维斑点追踪超声心动图(STE)评价心肌变形是最新发展起来的定量技术。在整个心动周期中，对心肌区

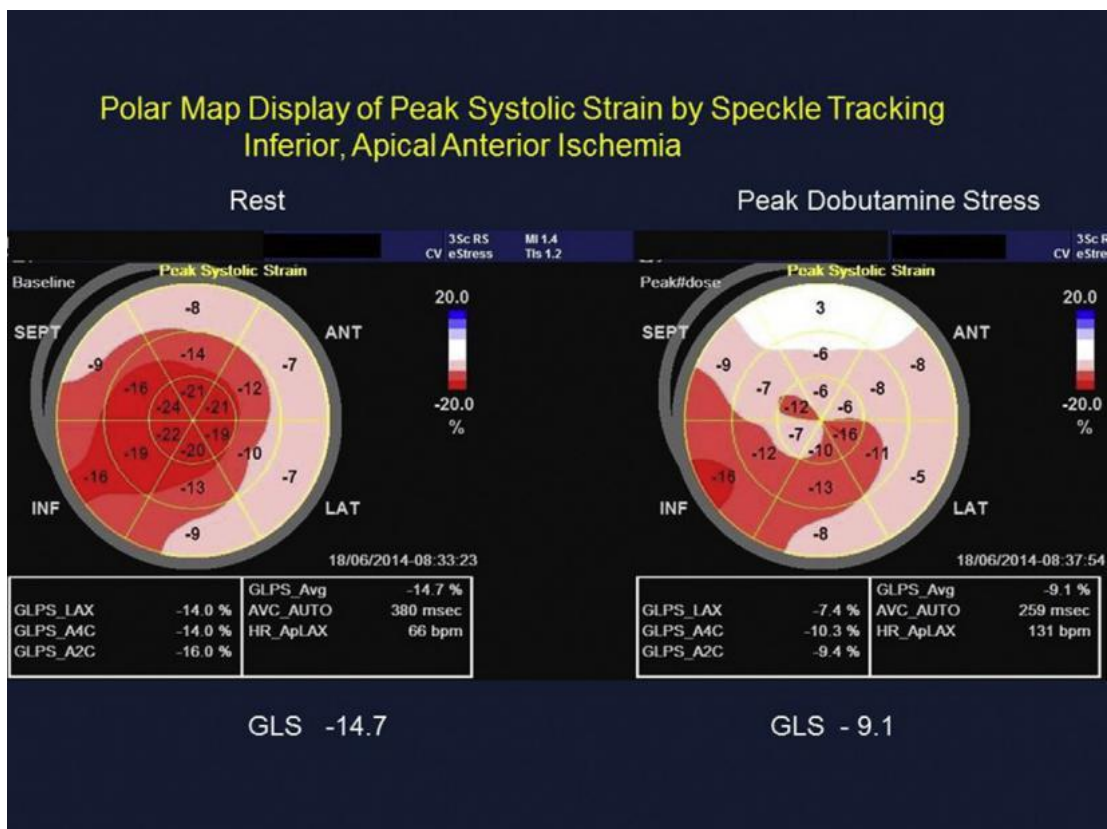


图 15 同一个患者的静息（左）和负荷（右）峰值收缩期应变的极点图。(视频 24 和 25, 见 www.onlinejase.com)二维超声显示广泛缺血。多巴酚丁胺试验静息到峰值负荷可以发现显著的整体应变减少(14.7 至 9.1%) 伴前间隔, 下壁心尖, 心尖, 前壁, 以及前侧壁局部应变减少, 下侧壁节段无应变的变化。该患者为多支冠状动脉病变。

域特有的斑点图案的运动进行逐帧跟踪, 从而能够量化收缩缩短和舒张延长。自动定义每个超声心动图的感兴趣区域的半自动软件能够同时评估多个节段的应变。与多普勒应变成像相比, STE 具有相对无角度依赖性、信噪比高、分析时间短、可多维测量应变和应变率等优点; 然而, 使用 STE 的帧速率(50-90 帧/秒)低于多普勒应变成像所能达到的速率(100 帧/秒), 潜在地降低了定时参数评估的准确性, 并导致低估了峰值应变(表 7)。临床研究的大部分集中在利用心尖切面评估纵向应变。缺血对纵向应变的影响早于径向应变^[108] 静息及负荷后的峰值收缩应变值可以在极地图格式上显示, 以便快速评估应变的变化。已有研究报道了 STE 与药物负荷超声心动图结合的可行性和诊断价值 (补充材料表 2; 见 www.onlinejase.com)。整体峰值纵向收缩应变是最常被研究的定量参数。在大多数研究中, 缺血是通过整体应变从低剂量到峰值剂量的显著下降来确定的。然而, 在正常受试者中, 从静息到低剂量已经显示出应变的减

少, 这可能是由于大剂量多巴酚丁胺导致的舒张期容积减少以及心动过速时帧速率不足所致^[109,110], 已有研究比较了多种应变参数在冠心病检测中的价值^[104,111-114]。检测缺血的最佳 STE 参数仍不确定。总的来说 STE 与视觉评估比并没有增加准确性^[113-116]。负荷超声过程中 STE 的要求和临床应用的挑战见表 8^[109]。局部应变值的可重复性以及各厂家之间测量的差别是后续研究的重点。图 14 和 15(视频 23-25, 见 www.onlinejase.com) 展示了应用 STE 检测冠心病。因为充盈的状态会影响到应变的值, 因此, 负荷时血压改变应该视为应变的反应^[117-119]。

关键点:

1. 多项研究均表明, 以冠脉造影结果作为比较的金标准, 负荷心脏超声具有卓越的准确性。
2. 对冠心病(CAD)的检测, 负荷超声心动图与核素灌注断层显像具有相似的灵敏度。但是, 负荷超声心动图有更高的特异性, 并且在左主干或多支血管病变的 CAD 检测中, 负荷超声心动图具有更高的灵敏度。

VI. 准确性

多项研究表明,以冠脉造影结果这一金标准作为参照,负荷超声心动图具有卓越的准确性,同时影像学负荷试验比运动心动图负荷试验的准确度更好。先前版本的 ASE 负荷超声心动图指南指出在检测冠状动脉狭窄程度上,负荷超声心动图的平均灵敏度为 88%,平均特异性为 83%。¹ 利用以下检索策略“stress echocardiography and CAD, not prognosis, English language”在 PubMed 检索 2007 年至 2017 年的原创性研究,概括于补充材料表 3 中(见 www.onlinejase.com)。在检测缺血性心脏病方面,当存在多支血管病变时,所有负荷试验模式的灵敏度均优于仅存在单支血管病变。

大量 META 分析比较了核素灌注成像与负荷超声心动图的准确性。在检测冠心病方面,这些检查表现出相似的灵敏度,但负荷超声心动图有更高的特异性^[119]。对于左主干或是多支冠脉病变的冠心病,负荷超声心动图与心肌核素灌注成像相比具有更高的灵敏度,因为后者是比较灌注的相对差异,可能会漏诊局部或整体的缺血性改变^[120]。另一项 META 分析显示,潘生丁和 DSE 在检测冠心病方面具有相似的灵敏度和特异性^[121]。

关键点:

1. 多项研究均表明,以冠脉造影结果作为比较的金标准,负荷心脏超声具有卓越的准确性。
2. 对冠心病(CAD)的检测,负荷超声心动图与核素灌注断层显像具有相似的灵敏度。但是,负荷超声心动图有更高的特异性,并且在左主干或多支血管病变的 CAD 检测中,负荷超声心动图具有更高的灵敏度。

A. 血压对负荷试验的反应

出现血压对负荷试验的异常反应可能会导致试验的提前中断。目前已将 DSE 期间高血压反应的临界值规定在收缩压 $\geq 182\text{mmHg}$ 、舒张压 $\geq 96\text{mmHg}$ ¹²² 运动峰值收缩压 $\geq 220\text{mmHg}$ ^[123]。以前有研究报道,负荷诱导的高

血压(ESE 或 DSE)患者更有可能出现异常的负荷心脏超声结果,而这些异常结果对严重冠心病诊断特异性较低^[124]。然而,参照上述的高血压临界值,运动性高血压患者与正常血压患者相比,并不会更容易出现异常 ESE 结果。大多数 ESE 结果异常的病人行冠脉造影后均提示有

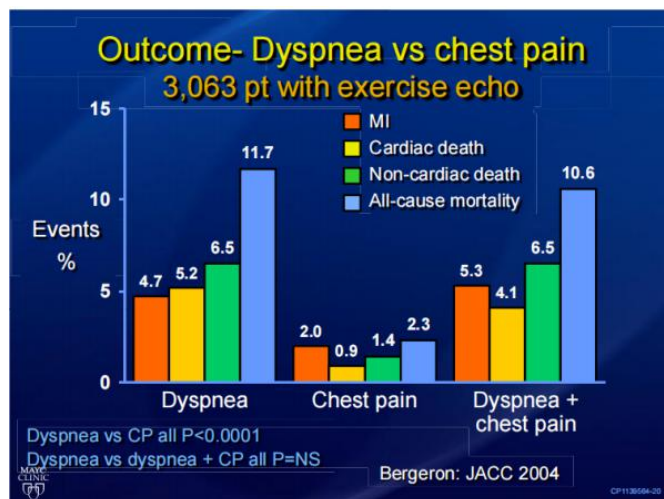


图 16 对接受 ESE 的单纯呼吸困难、单纯胸痛和呼吸困难合并胸痛的患者进行结局随访。引用自 Bergeron 等人^[190]。

阻塞性 CAD^[125]。DSE 期间发生高血压反应的患者与血压正常的患者相比,更容易发生应激性心肌缺血,然而 DSE 结果假阳性的可能性并没有增加^[126]。然而,与血压正常的患者相比, DSE 期间发生高血压反应的患者并不太可能出现严重的 CAD。因此,不应该认为在负荷试验过程中出现高血压反应时室壁运动异常的发展仅仅归咎于高血压反应本身,也不应该认为试验的结果是假阳性的。这一类患者应该像其他负荷试验阳性的患者一样进行评估和管理。

关键点:

1. 负荷试验出现高血压反应的患者应按照负荷试验阳性的患者一样评估和管理。

B. 微血管病变

目前已提出包括微血管异常、内皮功能障碍、血管痉挛、小血管 CAD 等多种机制用来解释严重冠状动脉狭

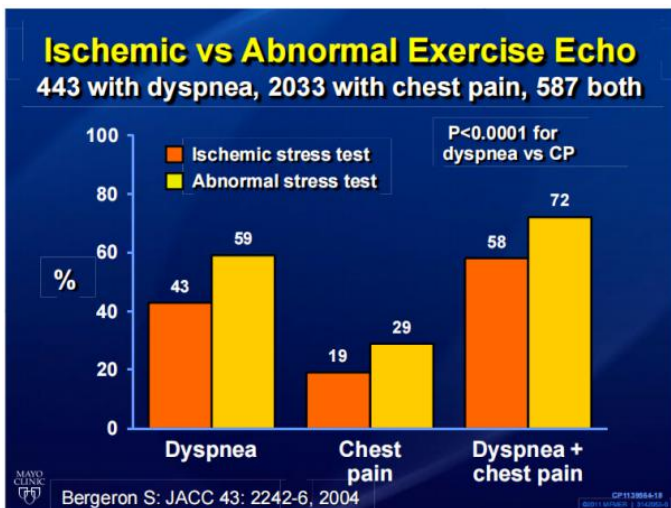


图 17 在对胸痛或呼吸困难患者的随访评估中，显示负荷超声发现缺血，包括运动负荷试验引起的 WMSI 改变可作为心血管事件和死亡率的独立预测因素。引用自 Bergeron 等人^[190]。

窄时室壁运动异常的发生发展。冠状动脉血流储备异常和负荷试验结果异常与心肌内血管淀粉样变沉积物有关^[105, 127]。负荷试验时超声心动图在心尖部和左室中段常出现强假阳性，与心尖球形综合征的心脏超声结果相似^[128]。对冠脉舒缩反应的有创性评估显示，在心尖球形综合征中冠状动脉微血管功能障碍非常普遍^[129]。因此，在诊断假阳性负荷超声心动图时，需鉴别微血管疾病、内皮功能障碍、小血管 CAD、血管痉挛、淀粉样变和心尖球形综合征^[105, 127, 130]。重要的是，一项研究表明负荷试验假阳性患者的预后与真阳性患者没有明显差异^[125]。负荷试验假阳性的患者应该接受严格的危险因素管理和细致的临床随访。

关键点:

1. 负荷试验假阳性患者的预后与真阳性患者没有明显差异。负荷试验假阳性的患者应该接受严格的危险因素管理和细致的临床随访。

C. 灌注成像的影响

对接受 DSE、运动负荷试验或者药物负荷试验的几千名患者同时进行心肌声学造影灌注成像^[7-10, 12, 13, 77, 81, 82, 84, 86, 87, 131-161]。在 DSE 或药物负荷试验超声心动图时，与单纯室壁运动分析相比，增加收缩末期图像

的灌注分析可以更加优化 CAD 的检测^[92]，这与灌注异常发生在室壁运动异常之前这一缺血级联反应有关。(视频 21, 见 www.onlinejase.com)^[81, 162]。第一篇多中心研究比较了心肌声学造影灌注成像与放射性核素 SPECT，发现在检测任何血管狭窄程度的 CAD 方面，这两种技术有相似的灵敏度和特异性^[85-87]。从早期研究到现在，目前实时 VLMI 成像技术的帧率已经发展到了 20Hz。与放射性核素 SPECT 成像相比，分辨率越来越高的灌注超声心动图可以更加优化左束支传导阻滞病人心肌缺血的检测^[138]。因此，对于包括室性起搏心律在内，静息时非缺血性室壁运动异常的患者人群，这可能是有用的。同时，负荷试验灌注异常也与使用有创血流动力学测量的血流储备分数相关。血流储备分数 (FFR) 是在导管室内通过测量一定狭窄处的压力梯度来确定的，但未考虑负荷试验时毛细血管阻力变化对压力的影响^[159, 160, 163]。因为 RTMCE 测量毛细血管的血流速度和血容量，所以当狭窄程度在 50-80% 内时，负荷诱导的异常变化可能会在 FFR 异常之前发展^[160-161]。

关键点:

1. 联合 VLMI 成像的灌注成像 (RTMCE) 可以更好地检测 DSE 或药物负荷成像时的冠状动脉狭窄。如果进行心肌灌注成像，应将 VLMI 成像与实时高机械指数 (MI) 闪烁爆破技术一起使用，用于评估灌注和室壁运动 (证据水平 IIa, 推荐级别 B 级)。

D. 冠状动脉血流储备

冠状动脉血流储备评估是通过药物负荷试验时超声冠状动脉多普勒血流速度评估的^[3, 164]。因为冠状动脉后降支和左旋支冠状动脉的成像成功率较低，可以通过高频超声探头行经胸心脏超声，在左前降支 (LAD) 的中远段来获取多普勒速度信号 (当由经验丰富的操作员执行时，LAD 成像率会比较高^[165-168])。目前大多数研究都使用药物负荷试验来评估冠脉血流储备。也有研究使用 DSE，但是在快速心率下获取左前降支的多普勒信号仍

然是一项技术挑战[169]。

E. 三维负荷超声心动图

三维立体(3D)负荷超声心动图在检测血管造影明确的冠心病方面,无论在运动负荷试验还是药物负荷试验均表现出不错的可行性和准确性^[170-171]。三维成像的优点包括快速采集峰值负荷时完整数据、使左室心尖部达到最佳成像(传统技术中心尖部图像都被用透视法缩短了)以及实现真正的全层断层显像。而弱点在于其较低的帧率和空间分辨率。也可以使用静息和负荷图像并排显示的方法,但目前并未广泛使用^[172]。

VII. 风险分层及预后

负荷超声常规用于诊断有心绞痛症状或类似症状的血流受限型 CAD。然而,无创性负荷试验的一个同等重要的目标是确定有发生未来心脏事件风险的患者并评估预后。我们希望可以干预被确定为具有最高不良事件风险的患者,以改变其疾病过程的自然史,从而改善预后。使用负荷超声来进行风险分层已经在多项研究中得到使用证实。但是,有限的证据表明试验本身也同样会影响结局^[173]。大量研究表明,正常表现的负荷超声心动图(在静息和负荷状态下区域室壁正常运动)与良性预后相关^[174-177]。在随后的几年中,事件发生率为每年 0.9%,接近于年龄匹配的正常人群和冠脉造影正常的患者。此外,负荷超声正常人群与心肌 SPECT(铊-201、锝-99 或司他比锝)成像正常人群相比具有更好预后^[178]。运动耐量^[178-180]和心率反应^[181]可进一步对接受 ESE 的患者进行风险分层。

与 ESE 正常人群相比,DSE 正常的人群有略高的事件发生率^[182]。与接受 ESE 的患者相比,接受 DSE 的患者通常年龄更大,合并症也更多。在 DSE 正常的患者中,若 DSE 期间未能达到目标心率提示有更高的事件发生率^[182]。

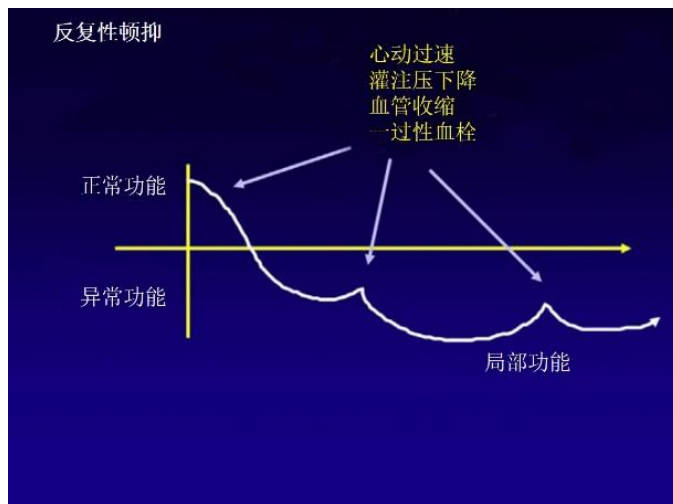


图 18 反复性顿抑。反复的缺血损伤可能导致长期的慢性收缩功能障碍。如果在下一次缺血发作之前没有从顿抑中恢复到功能正常的心肌缺血区域可能会出现慢性功能障碍。

峰值室壁运动评分指数(Peak wall motion score index, WMSI)和射血分数 EF 在多变量分析中被认为是预测心脏事件的最佳指标。在一项对 1500 名接受负荷超声检查(其中 34%接受运动负荷,66%接受多巴酚丁胺负荷)的患者进行了 2.7±1 年的随访研究中,分别有 31 例和 44 例患者发生了非致命性心肌梗塞和心源性死亡。正常的负荷超声心动图并且负荷试验过程中 WMSI 为 1 的患者预示有良好的预后(每年 0.9%心脏事件发生率),中等 WMSI (1.1-1.7)和高 WMSI (≥ 1.7)同时射血分数 $\leq 45\%$ 进一步再对风险分层^[174]。峰值负荷 WMSI 有效地将分层患者分为低风险组(每年 0.9%的心脏事件发生率),中风险组(每年 3.1%)和高风险组(每年 5.2%)^[174]。

A. 室壁运动异常的程度和严重度

在分析负荷超声心动图时,室壁运动异常的程度和严重度都应进行评估。缺血程度和最大严重度与心血管不良事件的增加呈指数相关^[174,183]。伴有新的室壁运动异常的左室壁节段数是缺血程度的指标,而新的室壁运动异常的最大严重度或大小是缺血严重程度或狭窄程度的指标。缺血程度反映了处于危险状态的心肌面积(新发室壁运动异常的节段数目),而严重度则反映了室壁运动异常的最大范围。缺血程度和大小均应通过负荷试验

进行评估。预测事件发生率从每年 0.9%(没有任何室壁运动异常)到每年 6.7%(伴有广泛和严重的室壁运动异常)^[184] 负荷超声心动图测定的室壁运动异常的程度和严重程度是预后的独立和累积预测因素^[185]，同时也更优于 SPECT^[186]。负荷诱导的低灌注事件发生率的程度和严重程度之间存在指数关系($r = 0.97$ $P = .001$)。通过负荷超声联合室壁运动异常的缺血程度严重程度有助于准确评估预后^[184]。

B. 短暂性缺血性左室扩张

通过接受者操作特征曲线(ROC 曲线)，静息-负荷左室容积比 >1.7 是确定短暂性缺血性扩张的最佳阈值。然而，这通常是通过肉眼来评估比较静息与负荷图像，缺少了实际测量^[183]。与不伴缺血性扩张的患者(不良事件发生率每年 2.9%)相比，负荷超声异常并伴有短暂性缺血性扩张的患者室壁运动异常的程度和严重程度更高，WMSI 峰值更高，多支血管病变的百分比更高，不良事件发生率更高(每年 19.7%)。值得注意的是，ESE 相较于 DSE 更容易观察到负荷诱导收缩末期左室容积的增加^[61]。

C. 右室缺血

右室 (Right ventricular, RV) 功能对冠心病和心力衰竭患者有重要的预后意义。187 通过负荷超声心动图，评估 RV 异常 (缺血或梗死) 可以进一步帮助危险分层，并增加左室 (Left ventricular, LV) 参数的预后价值，峰值 RV WMSI 相对于静息和常规负荷超声心动图变量提供了增量预后价值(global 卡方检验从 141.4 增加到 161.8)^[188]。因此，在进行负荷超声心动图检查的患者中，应考虑使用额外的剑突下切面评估右心室，以便更准确和有效地进行危险分层。与左心室相比，右心室的体积更小 the RV has lesser mass，收缩压和舒张末期压力更低；此外，与左心室不同的是，右心室在收缩期和舒张

期都接受血流，从而提供了更好的冠状动脉供血。然而，尽管如此，考虑到 RV 和 LV 共用一个室间隔，有着重叠的血供且被螺旋肌纤维包裹，并被心包捆绑在一起，心室之间存在相互依赖关系，一个心室的血流动力学和功能改变可能会影响到另一个^[189]。RV 的作用和重要性现在正日益得到承认，RV WMSI 峰值升高，预后恶化。伴有 RV 和 LV 异常的患者预后更差。当使用 3 段模型 (3-segment model) 测量 RV WMSI 大于 2 时，心脏事件率可以高达 11.4%^[189]。

D. 负荷超声心动图在合并呼吸困难患者中的应用

与仅表现为胸痛的患者相比，应用 ESE 评估心绞痛合并呼吸困难这部分患者发生心肌梗死、心脏性死亡、非心脏性死亡和冠状动脉血管重建等事件的比例要高出 2 倍以上^[190](图 16)。与胸痛患者相比，ESE 引起的心肌缺血更常见于呼吸困难患者(图 17)。ESE 为识别有心脏事件和死亡风险的患者提供了独立的预后信息^[190]。在不能运动和 DSE 转诊的呼吸困难患者中，射血分数、静息室壁运动异常、负荷后出现的异常左室收缩末容积反应和未能达到目标心率与全因死亡率独立相关^[191]。

与其他的负荷测试和无创心脏成像方法相比，负荷超声心动图的优势在于测试时也可以同时评估其他潜在的心源性呼吸困难。舒张功能也可以在负荷超声心动图时进行评估。舒张功能障碍已被证明与运动能力的恶化有关^[192]。收缩功能正常且无运动诱发的室壁运动异常的患者中，二尖瓣血流 E (舒张早期峰值速度) 和二尖瓣环舒张早期速度 (e') 的比值 (E / e') 与临床预后 (包括死亡率、心血管事件、心力衰竭或长期随访期间住院) 是独立相关^[193]。在接受 DSE 的患者中，发生缺血的患者在基线时 (5.7 ± 1.9 vs 6.4 ± 1.9 cm/s, $P=0.02$) 和峰值负荷时 (5.2 ± 1.6 vs 7.4 ± 2.4 cm/s, $P<0.0001$) 二尖瓣瓣环舒张早期速度 e' 较低。出现呼吸困难的患者 E/e' 增加更大，而出现缺血并一直持续到恢复期的患者 E/e' 峰

表 9 局部功能障碍心肌对多巴酚丁胺的反应

	低剂量	高剂量	再血管化后心肌功能提高
顿抑心肌*	从静息期开始改善	合并重度血管狭窄时,低剂量负荷后恶化;低剂量负荷后改善;合并轻-中度血管狭窄时,低剂量负荷后无变化或恶化;	是
冬眠心肌**	从静息期开始改善,从静息期开始无变化,或恶化	低剂量负荷后恶化(如果预期严重的重度血管狭窄得到了初步改善)	是,但可能延迟或部分心肌节段
心肌重塑***	从静息期开始改善,无变化	低剂量负荷后改善;无或合并轻度血管狭窄时,低剂量负荷后无变化	如果左室容积及室壁应力下降,可能会改善
局限性非透壁性心肌梗死****	从静息期开始改善	合并重度血管狭窄时,低剂量负荷后无变化或恶化; 低剂量负荷后改善;合并轻-中度血管狭窄时,低剂量负荷后无变化或恶化;	否
局限性非透壁性心肌梗死伴顿抑心肌及存活心肌	从静息期开始改善	合并重度血管狭窄时,低剂量负荷后或从静息期开始恶化; 存在顿抑心肌将改善,合并轻-中度血管狭窄时,低剂量负荷后无变化或恶化;	是
广泛性非透壁性心肌梗死透壁性心肌梗死	无变化	合并重度血管狭窄无变化 合并轻-中度血管狭窄无变化	否

* 一部分未被严重狭窄覆盖的心肌节段在高剂量多巴酚丁胺的作用下可能表现为运动持续改善。 ** 假设冠脉严重狭窄时同时伴冬眠心肌。由于灌注受限和/或收缩蛋白降解,多巴酚丁胺不能改善部分冬眠心肌节段的运动。*** 多巴酚丁胺对重塑节段的改善取决于重塑的严重程度、室壁应力下降和心室腔容积的降低程度。假设重塑节段的心肌不是由阻塞的血管供应的。**** 根据非透壁损伤的程度,部分损伤的节段可能在高剂量多巴酚丁胺输注前不会表现出收缩储备。

值压力更高。左心房的大小是左心室充盈压力增加和二尖瓣疾病的另一个标志,可以在负荷超声心动图时进行评估并用于风险分层^[191,192,195]。肺动脉收缩压可以在休息和运动时测量,正常值已经在很大的年龄范围内确定^[196]。ESE 或 DSE 检查在评估心肌缺血的同时可以同时评估瓣膜异常和心肌病、肺动脉高压或运动引起的肺动脉压力异常。

关键点:

1. 对于存在劳力性呼吸困难的患者,ESE 或 DSE 是合适的评估方法。除了检测心肌缺血外,舒张功能障碍、肺动脉高压和其他心源性病因也很容易被检测到(推荐类别 I 类,证据水平 B 级)。

E. 负荷超声心动图在合并左束支传导阻滞患者中的应用

左束支传导阻滞 (Left Bundle Branch Block, LBBB) 患者合并 CAD 的患病率在 30 - 50%之间。这类患者不推荐进行运动负荷心电图检查。运动 SPECT 在 LBBB 患者中的特异性降低,因为假阳性导致可逆性灌注缺损的发生率很高,尤其是在室间隔,这类患者首选双嘧达莫或腺苷药物负荷试验。相反,负荷超声心动图对 LBBB 患者具有良好的特异性。早期的研究显示,即使纳入了运动能力有限和声窗欠佳且未使用超声造影增强剂

(Ultrasound enhancing agents, UEA) 的患者, ESE 和

DSE 检测结果与 CAD 患者血管造影结果相比仍具有令人满意的准确性。最近, ESE 和药物负荷超声心动图对 LBBB 患者的预后价值已经得到评估^[198]。异常负荷超声心动图合并 LBBB 患者的 5 年生存率(77%)明显低于正常负荷超声心动图合并 LBBB 患者(92%; P=0.02)。静息 WMSI 和异常负荷超声心动图与心源性死亡独立相关, 负荷超声心动图参数为预测心源性死亡提供了临床和静息超声心动图参数以外的增量预后信息。患有 LBBB 但 ESE 正常的患者预后良好(事件率为 0.92%/年), 而患有 LBBB 同时合并异常负荷超声心动图的患者预后较差(死亡率为 4.4%/年, 主要不良心脏事件[Major Adverse Cardiovascular Events, MACE]发生率为 3.6%/年)。负荷超声心动图结果异常的缺血患者 MACE 发生率是负荷超声心动图结果正常且合并 LBBB 患者的两倍。在负荷超声心动图结果正常的患者中, 合并 LBBB 的患者的死亡率与没有合并 LBBB 的患者相似^[199]。LBBB 患者在负荷超声心动图中可以把室壁厚度的变化作为缺血标记的评估指标之一, 比心肌核素灌注成像评估更为具体^[200, 201]。与核素灌注成像相比, 负荷超声心动图有着额外的益处, 即一些非缺血性心脏病(如高血压性心脏病、瓣膜性心脏病和心肌病)与 LBBB 相关, 这些疾病可从基线超声心动图图像中识别。定量评估心肌应变可提高负荷超声心动图对 LBBB 患者的预后价值^[202]。

此外, 与放射性核素 SPECT 成像相比, 应用超声造影剂进行的心肌灌注分析也提高了负荷超声心动图在检测显著 CAD 患者的特异性^[85]。UEAs 还可用于评估不同步收缩心肌节段的室壁厚度^[203]。

关键点:

1. 在 LBBB 患者中, 使用 ESE 或 DSE 可以用于检测缺血和风险(推荐类别 I 类, 证据水平 B 级)。
2. 对于 LBBB 的患者, 负荷超声心动图可以识别出一些与 LBBB 相关的非缺血性因素。

F. 术前危险分层

麻醉和手术后死亡的主要原因是围手术期心脏并发症。对于术前危险分层, 运动测试是大多数可以走动的患者的选择方式。运动测试提供了运动后心脏功能和血液动力学的反应状态。然而, 许多接受中、高风险手术(如血管外科手术)的患者无法运动或在静息心电图上出现异常, 妨碍了负荷运动心电图测试。高危患者常因外周动脉疾病、动脉粥样硬化、关节炎、慢性肺部疾病等非心脏疾病而导致运动能力受限; 在合并这些疾病的患者中, 药物负荷试验是首选。DSE 已被证明可用于非心脏手术患者的围手术期风险分层, 包括大血管手术和非血管手术^[204, 205]。术后不良事件的最强预测因子是 DSE 期间出现心肌缺血和既往有充血性心力衰竭史。DSE 的发现, 包括缺血发生时的心率, 可用于对低、中、高风险患者术后心肌梗死和死亡进行分层。一项正常的研究取得了很好的结果。与其他负荷影像技术相似, DSE 对周围血管手术患者不良事件的阳性预测值为 13% (范围 7-42%)。然而, 如一些研究所示, DSE 阴性预测值是极好的(99%) (范围 93-100%)^[206-210]。在多项研究和荟萃分析中, DSE 在预测术后不良事件方面的预后价值至少与 SPECT 成像相同。在血管手术前用 DSE 评估并术后随访 19±11 个月的患者中, 负荷后引起广泛(3 个节段)的新的节段性室壁运动异常和既往有心肌梗死病史独立地预测了晚期心脏事件^[206]。

关键点:

1. 对非心脏手术患者术前进行负荷测试是恰当的, 研究发现具有正常 DSE 结果的患者预后良好, 而阳性 DSE 结果的患者与围手术期事件相关。
2. DSE 期间发生缺血时的心率可用于危险分层。

G. 超声对比剂对预后的影响

心肌灌注成像在患者预后方面的预测增量价值已经超越单纯室壁运动分析，这种额外的预测价值已经在踏板^[141]、运动平板^[143]、DSE^[7, 82, 143, 215]和双嘧达莫负荷的单中心研究中得到证实。每种情况下，在没有局部室壁运动异常的情况下，有相当比例的患者在持续输注微泡的过程中发现造影剂延迟补充（视频 21 和 22，可在 www.onlinejase.com 上在线获取），并且似乎具有独立的预测价值。在一项超过 2000 例患者的前瞻性随机对照研究中，心肌灌注成像的额外预测价值也得到了证实，研究中对照组应用 UEAs（已被 FDA 批准为适应症）并使用低 MI 谐波成像方法。在这种情况下，极低机械指数（Very low Mechanical index, VLM I）成像方法不仅可以在无局部室壁运动（Regional wall motion, RWM）异常的情况下检测到心肌灌注缺损，而且可以提高局部室壁运动异常的检出率（因基底段衰减较小）及更好地检测到心内膜下缺血^[143]。

关键点：

1. 在适当的条件下，实时心肌造影超声心动图（Real-time myocardial contrast echocardiography, RTMCE）灌注显像可提高自行车、多巴酚丁胺和血管扩张剂负荷超声心动图的预后价值。
2. 与低 MI 成像相比，使用 UEAs 的 VLM I 多脉冲成像是提高局部室壁运动异常检出率的首选方法。（推荐类别 I 类，证据水平 B 级）。

VIII. 心肌活性评估

认识到缺血引起的左室收缩功能障碍可以通过血运重建得到改善，这为检测有功能恢复潜力的存活心肌提供了理论依据。非随机调查显示，慢性左室功能障碍和多支血管疾病患者通过血运重建可以改善整体心功能和预后^[216]。无损伤的慢性心肌功能障碍可能是反复发作的缺血引起心肌顿抑的表现^[217-219]（图 18）。静息血

流量正常但灌注储备有限的区域的收缩功能易出现反复缺血发作。慢性收缩功能障碍也可归因于冬眠心肌^[218]。早期对这个问题的描述强调了局部心肌收缩功能的降低是继发于对应区域静息灌注的相应减少。最近的研究表明，在持续性收缩功能障碍的区域，静息灌注通常是正常的或只是轻微的减少，这表明反复性钝抑和冬眠与此相关^[220, 221]。冬眠心肌易受永久性损伤，为避免功能延迟或不完全恢复，必须及时进行血运重建^[222-224]。

图 18 反复性顿抑。反复的缺血损伤可能导致长期的慢性收缩功能障碍。如果在下一次缺血发作之前没有从顿抑中恢复到功能正常的心肌缺血区域可能会出现慢性功能障碍。

A. 心脏收缩储备评估

对具有广泛 Q 波、显著的左室扩大、3-4 级舒张功能障碍和广泛疤痕的超声心动图证据（室壁变薄，回声增强，室壁厚度 $\leq 0.5-0.6\text{cm}$ ）的缺血性心脏病（Ischemic heart disease, IHD）患者进行血管重建而获得功能改善的可能性比较小^[50, 225]。然而，静息超声心动图提供的关于生存能力的诊断价值通常不足以用于临床决策。利用药物刺激功能失调但仍存活心肌收缩的负荷超声心动图的方法提供了关于功能恢复潜力的更准确信息。最常用的方法是用多巴酚丁胺负荷检测心肌功能反应。在低剂量下，多巴酚丁胺的正性肌力作用可以刺激心肌收缩，但不会显著增加心率和心肌耗氧量^[225]。收缩储备功能，即多巴酚丁胺可增强在静息血流量适度减少时严重低动或不动节段心肌的收缩力，从而检测冬眠心肌^[22, 2287]。在静息血流减少，无或有限血流储备的情况下，冬眠心肌在低剂量阶段可能表现出收缩储备功能，在高剂量时由于缺血（双相反应）表现出功能恶化。收缩储备也可以使用低剂量运动、磷酸二酯酶抑制剂、血管扩张剂（潘生丁、腺苷和硝酸甘油）和诱发室性早搏后等其他方法进行评估^[229-231]。多巴酚丁胺是评价心肌存活性的首选

药物。根据临床情况，还可以使用其他药物。对于能够进行自行车运动的患者，可以在试验的早期阶段评估其收缩储备功能。应避免心肌氧需求量的过度增加(心动过速或后负荷增加)或主动脉舒张压和冠状动脉驱动压的显著下降。

B. DSE 评估心肌存活性方案

建议至少在两个低剂量阶段（2.5、5、7.5、10 μ g/kg/min）进行成像。根据观察到的心肌收缩反应、血流动力学变化和影像学要求，可以调整每个输液阶段的长度。重症监护室（intensive care unit, ICU）的受试者可以在床边进行测试。视频 26 和 27（可在 www.onlinejase.com 上在线获取）展示了一个在床边进行心肌存活性评估的例子。在最佳超声参数设置下进行连续超声心动图监测，同时有一位临床医生现场指导，以监测冬眠心肌中可能出现的细微的甚至有时是短暂的功能增强^[227]。停止 β 受体阻滞剂不是必需的，但在使用 β 受体阻滞剂治疗的情况下，可能需要中等剂量的多巴酚丁胺（15-20 μ g/kg/min）来引起收缩反应，显示收缩储备功能的心肌节段数量可能会减少^[232]。对于低剂量和中剂量方案，应连续监测至少几个心电图导联，以检测缺血性 ST 段异常和心律失常。

虽然低剂量多巴酚丁胺可以获得相当多的心肌存活性信息，但利用负荷剂量可以通过诱发双相反应来检测血流限制性狭窄（视频 28，可在 www.onlinejase.com 上在线获取）。使用负荷剂量还可以识别具有正常基线室壁运动的区域的缺血，提供关于那些区域需要重建的额外信息。文献通常区分“低剂量”和“高剂量”方案，表明后者用于检测血流限制性狭窄，但产生缺血所需的剂量（和心率或心率压力乘积）将取决于心外膜和微血管疾病的严重程度^[233]。在进行大剂量多巴酚丁胺输注前，应考虑严重冠状动脉阻塞患者发生心律失常或

表 10 评估存活心肌的多种成像模式

方法	心肌存活性指标
静息超声心动图	
室壁厚度，视频强度	保留室壁厚度 ($\geq 0.5-0.6\text{cm}$)
超声造影增强剂（UEA）	灌注
多巴酚丁胺负荷超声心动图	收缩储备
核磁共振	
多巴酚丁胺灌注	收缩储备
造影剂	无瘢痕（无增强延迟）
核素成像	
正电子发射计算机断层显像	通过 FDG 摄取评估葡萄糖利用
	灌注（各种示踪剂）
SPECT（铊-201）	灌注，细胞膜完整性
SPECT（锝）	灌注，膜完整性，线粒体功能
SPECT FDG	通过 FDG 摄取评估葡萄糖利用
FDG，氟 ¹⁸ 脱氧葡萄糖	

缺血性事件的小风险。大剂量多巴酚丁胺输注对缺血性心肌病患者是安全的^[234, 235]。

C. 室壁运动反应评估心肌存活性的解读

表 9 显示了功能障碍心肌对多巴酚丁胺的最常见预期反应。在大多数情况下，伴有钝抑、冬眠、重构和局限性非透壁梗死的节段在小剂量多巴酚丁胺作用下有望表现出收缩储备。在静息灌注严重减少的情况下，冬眠心肌可能表现出有限且短暂的收缩储备。如功能障碍心肌对低剂量多巴酚丁胺缺乏反应，则提示该节段心肌存在广泛的非透壁性损伤或透壁损伤。由于受拖带效应、目测评估的主观性及存活心肌节段数量与预后相关性等影响，与单独节段心肌功能轻微改善相比，两个相

邻节段心肌的功能改善被视为更为可靠的显著生存迹象。对顿抑或冬眠心肌进行血运重建可以预测功能恢复，但在局限性非透壁梗塞的节段中则非必然，除非其存在叠加性缺血^[236]。重构节段可能无法通过血运重建改善功能，除非存在左室容积减小和室壁应力降低。

存活心肌对大剂量多巴酚丁胺的反应可能因非透壁损伤的存在与否、范围以及冠状动脉阻塞的严重程度而不同。在大多数情况下，冬眠节段心肌都会表现出双相反应，这一假设得到了研究的支持，即这种反应对功能恢复具有最高的阳性预测价值^[233, 237]（视频 28，可在 www.onlinejase.com 上在线获取）。收缩持续改善的节段不太可能出现功能恢复^[233, 237]。这些节段大多数可能伴有重构或非透壁性梗死。仅在应用大剂量药物时出现改善的节段可能伴有更广泛的非透壁性梗死，功能恢复轻微或无恢复。伴静息室壁运动减弱的少数节段在应用小剂量（ $\leq 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）多巴酚丁胺时出现功能恶化（视频 29，可于 www.onlinejase.com 在线获取）。这些节段部分存活，灌注储备显著降低，并与严重的多支冠状动脉阻塞、侧支循环供应减少和心源性死亡增多有关

^[51, 238]。

D. DSE 检测心肌存活性的准确性

大量研究表明，小剂量或小剂量联合大剂量多巴酚丁胺输注方案对识别血管重建后功能恢复的存活心肌具有临床实用的敏感性（75%至 80%）和特异性（80%至 85%）^[22, 239, 240]。

因收缩蛋白被破坏而无法对多巴酚丁胺做出反应的冬眠心肌可能出现假阴性检查结果，但随着收缩蛋白质的重组，在血运重建后数月最终出现功能恢复。伴有灌注严重降低的冬眠节段心肌可能对多巴酚丁胺无反应，或收缩改善可能为一过性并且程度低于目测判断所能发现的阈值。DSE 评估存活心肌对整体功能改善和转

归预测而言具有较高的敏感性（86%至 90%）和适宜的特异性（71%至 90%）^[237, 241-244]（视频 30-32，可于 www.onlinejase.com 在线获取）。整体功能的改善程度与具有收缩储备功能的节段数量、WMSI 降低幅度或小剂量多巴酚丁胺应用时 EF 增加具有相关性。4 至 5 个具有收缩储备功能的功能障碍心肌节段是预测血运重建后 EF 提高 $\geq 5\%$ 以及改善预后的最低存活心肌数量^[216, 241, 243]。

E. 评估存活心肌的定量方法

静息功能障碍区域内室壁运动和增厚目测评估的挑战，以及往往为细微功能改善检出的必要性，为定量技术的发展提供了理论基础。组织速度和位移的多普勒评估有助于量化收缩储备^[245, 247]。基底段位移增加 $\geq 5\text{mm}$ 和 EF 增加 5%可预测血管重建后整体功能的改善，准确率分别为 83%和 87%^[246]。心肌节段组织多普勒成像（Tissue Doppler Imagine, TDI）的局限性使该方法的应用局限于基底段和中段心肌的存活性评估。

应变和应变率参数可用于区分存活心肌和非存活心肌。补充表 4（可于 www.onlinejase.com 获取）显示了采用应变和应变率成像的研究数据。有助于确定心肌存活性的定量参数包括应变（心肌缩短）或应变率的增加或收缩期后心肌缩短的减少。斑点追踪已被应用于一些小样本且结果不一的研究中^[248-250]。TDI、应变和应变率成像可为心肌收缩储备的评估提供一定程度的客观性，具有改善存活敏感性的潜力，并可推荐作为目测评估的辅助手段。

F. 当前评估心肌存活性的考虑因素

非随机试验的证据表明，与药物治疗相比，有左室功能障碍和显著生存能力的患者通过血运重建改善了生存率。在一项纳入 24 项研究的荟萃分析中，接受血运重建的心肌存活患者的年死亡率为 3.2%，而接受药物

治疗的心肌存活患者的年死亡率为 16%^[216]。采用倾向性匹配的研究亦显示对有存活心肌的患者进行血运重建具有生存优势^[251, 252]。在缺血性心力衰竭外科治疗

（Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure ,STICH）临床试验中，缺血性左室功能障碍（EF≤35%）的患者被随机给予冠状动脉旁路移植（CABG）或最佳药物治疗，此项试验引发了有关于心肌存活性评估实用性的疑问^[253]。STICH 的一项亚组研究显示，基于 SPECT 中示踪剂活性节段数，或多巴酚丁胺负荷试验中具有收缩储备的功能障碍节段数≥5 而被认定为具有存活心肌的患者中，存活心肌并非死亡的独立预测因子，并且有存活心肌的患者接受 CABG 治疗并未改善其 5 年生存率。254 具有存活心肌的患者接受药物治疗后的年死亡率低于既往研究。在 STICH 试验中，仅半数患者接受了心肌存活性评估，并且上述患者并未进行随机化。255,256 与高危 CABG 实施前通常认为需要进行心肌存活性评估的人群相比，受试者在 CAD 程度方面风险较低。对 STICH 试验结果及其他研究的结果加以综合，为下述推荐内容提供了具体框架：

在缺血性心肌病患者中应考虑应用超声造影剂实现心内膜边界显示最佳化，以便准确评估左室容积及 EF。STICH 研究纳入的患者中有 25%无法测定 EF 和左室容积，这显示了多中心研究中获取高质量影像数据进行量化的挑战之处。

在确定患者的风险和是否需要进行心肌活性评估时，依赖缺血性事件期间或之后不久测定的射血分数可能会产生误导。许多急性缺血性损伤的受试者由于顿抑心肌的恢复而使整体功能得到改善^[257, 258]。STICH 试验中近五分之一的受试者由中心实验室超声心动图测定的射血分数大于 35%，这可能与在接近急性缺血发作时进行的早期影像学研究的结果相关。

包括评估整体收缩能力在内的心肌存活性测定，如低剂量多巴酚丁胺试验得出的 WMSI 或 EF，可能比评估固定数量功能障碍节段心肌的收缩储备更具有预后价值^[246, 259-262]。4 或 5 个具有收缩储备功能的心肌节段，这是 STICH 试验中定义的存活心肌标准，与射血分数的适度改善（≥5%）相关，5%射血分数的改善可能低于测量变异性的阈值，也可能不足以改善预后^[242, 263]。WMSI 和 EF 可以评估整体心室的收缩功能和收缩储备，而非局限于对严重功能障碍节段收缩储备的评估。低剂量多巴酚丁胺负荷后 WMSI 的评估有可能为血运重建后 EF 增加提供增量预测价值^[263]。视频 30~32

（www.onlinejase.com 在线可获取）的范例显示了应用低剂量多巴酚丁胺评估 WMSI 和 EF 变化所能预测的功能恢复程度。在缺血性心肌病中，除了顿抑或冬眠的节段的反应外，重构节段和与严重功能障碍区域相连的正常节段的收缩储备也可能对预后产生影响。

轻度左室收缩功能不全、显著心绞痛、合并症有限、血运重建解剖学良好的患者不需要进行心肌存活性评估。然而，对缺血和心肌存活性的检测可以为中度左室功能不全、呼吸困难和/或心绞痛以及不同变异程度冠心病患者的治疗提供实用性信息^[264]。如果发现广泛的心肌缺血，则提示需要进行血管重建。其他因素包括缺血程度和严重程度、冠心病程度、二尖瓣返流的存在和严重程度以及医疗和器械治疗的使用可能会超过心肌存活性分析的独立预后价值。最极端的是那些有严重的整体功能障碍、心力衰竭症状加重和严重的多支血管疾病的患者。存活心肌的范围可能在预测这些患者的预后和血运重建的益处中发挥更大的作用。

IX. 与其他成像模式的比较

早期研究^[1, 265]对负荷超声心动图与其他成像模式检出经血管造影确诊 CAD 的准确性进行了对比，并得出了相似的准确性。

在儿童和青年中实施负荷超声心动图的适应症

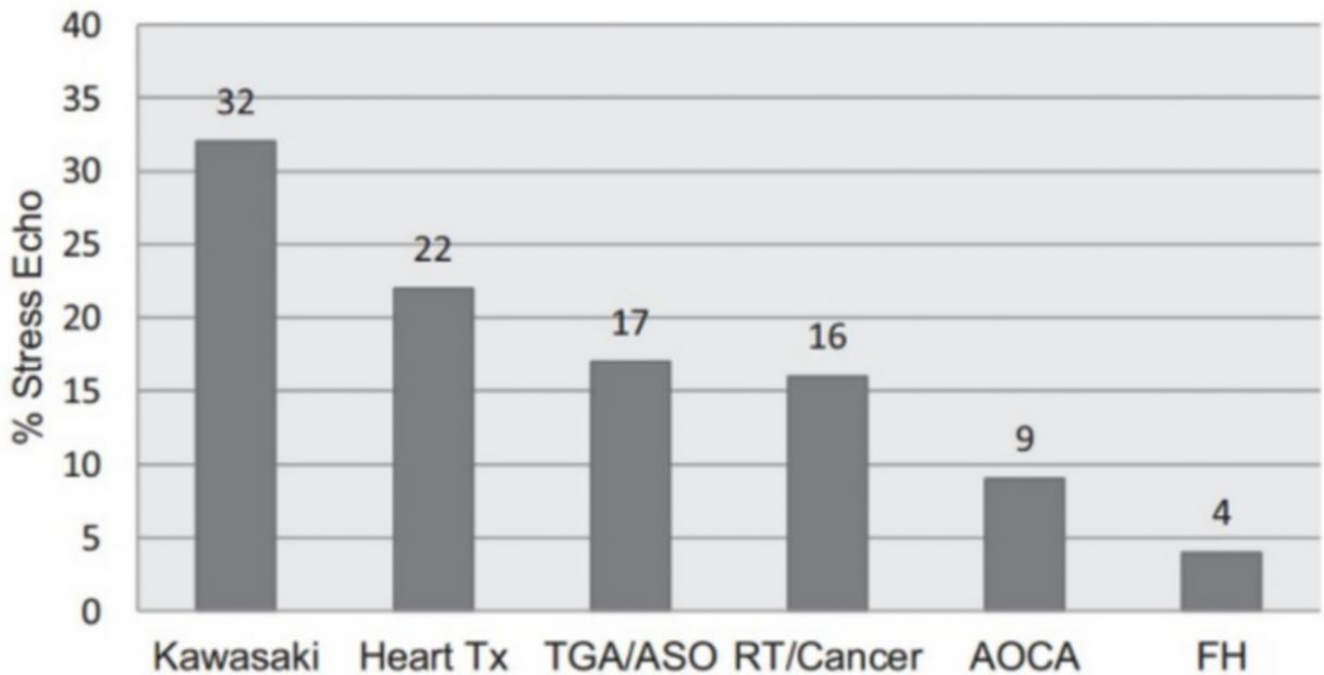


图 19 2006~2017 年间，波士顿儿童医院在儿童和青年中实施负荷超声心动图的适应症 (n=924)。Kawasaki: 川崎病 AOCA, 冠脉起源异常; FH: 纯合子家族性高胆固醇血症; RT/cancer: 胸部放疗/癌症; TGA/ASO: 大动脉转位/大动脉调转术后; Heart Tx: 心脏移植。

然而，许多接受负荷超声心动图检查的患者并没有接受冠脉血管造影检查。有关于检查预测价值的研究允许对接受负荷超声心动图但非必须同时接受冠脉血管造影的大样本患者加以评估。较小规模的研究比较了负荷超声心动图与其他成像模式在同一患者群体中的应用^[31, 265, 266]。大型研究和荟萃分析已经比较了负荷超声心动图和 SPECT 对具有相似特征的不同患者的预测价值，并得出了具有可比性的结果^[119, 267, 268]。

大型研究和荟萃分析在具有相似特征的不同患者中，对负荷超声心动图和 SPECT 的预测价值进行了比较^[119, 267, 268]。前瞻性多中心影像学评估胸痛 (The Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain, PROMISE) 研究对 10003 例有新发症状提示冠心病的稳定患者进行了 CT 血管造影解剖学成像和功能性成像的对照研究。根据经治医生的偏好，使用运动心电图、负荷 SPECT 或负荷超声心动图进行功能性检测；其中仅有 1083 例患者进行了负荷超声心动图检查。经过 25 个月的中位随访，功能性成像组和解剖学成像组

的事件发生率相当^[269]。值得注意的是，这些关于负荷超声心动图与其他模式进行比对价值的研究都没有考虑到负荷超声心动图检查时超声心动图成像得出的补充结果所带来的增量价值，包括心脏症状的非缺血性病因的检出。

评估心肌存活性的多种成像方法亦已被加以比较；表 10 列出了最常用的方法，以及用于识别存活心肌的标志物。在一项对左室功能不全患者的前瞻性研究中，铊-201 静息-再分布 SPECT 显像具有更好的敏感性，而 DSE 对预测存活心肌和功能恢复具有更好的特异性^[31]。为了使存活心肌对多巴酚丁胺产生反应，必须有足够数量的存活组织，收缩装置必须完好无损，必须有一定的灌注储备。当间质纤维化程度接近并超过 50% 时，收缩储备能力急剧下降。多巴酚丁胺磁共振成像 (MRI) 也依赖于检测收缩储备。MRI 利用钆对比剂检测瘢痕区域延迟强化。小于 50% 心肌厚度的瘢痕通常被用作心肌存活性的界定值。PET 和 SPECT 核素成像技术能够检测组织灌注 PET 具有较高的分辨率和定量能力，一个正常存活心肌

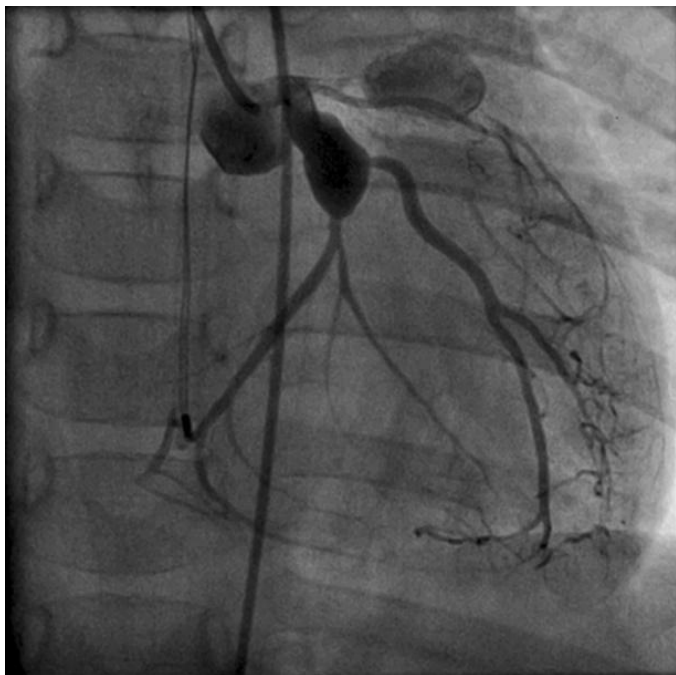


图 20 一例川崎病患者中冠脉血管造影显示的多发巨大冠状动脉瘤

的定义是 SPECT 示踪剂活性的存在，该活性至少为正常心肌示踪剂活性的 50%。此外，用氟[18F]-脱氧葡萄糖 (fluorine18-deoxyglucose, FDG) 进行 PET 或 SPECT 显像可以评估心肌葡萄糖利用率，其优先出现在冬眠心肌、顿抑心肌或处于葡萄糖负荷状态下的正常心肌。FDG 显像与灌注显像结合进行。顿抑节段的心肌表现为 FDG 活性和灌注正常；冬眠的节段则表现为灌注减少，FDG 活性正常或增加，被定义为“不匹配”模式。灌注和 FDG 活性均严重降低的节段（匹配模式）被认为是无活性心肌。

在几篇综合综述文章中报道了各种成像方式的相对敏感性和特异性^[22, 240, 270]。据报道核灌注成像技术的敏感性高于 DSE，因为用后者方法检测心肌存活性需要大量的存活心肌和收缩装置保留完好为条件。

然而，通过评估收缩储备来预测功能恢复的方法学的特异性显著高于根据残余灌注或瘢痕缺失来确定存活心肌的方法学。除非叠加挫抑或冬眠心肌，否则非透壁性梗死区域内具有残留灌注示踪剂活性或 MRI 提示心肌中外膜仍有存活心肌的心肌节段的功能可能无法改善。

PET-FDG 显像通常被认为对检测存活心肌具有最高的敏感性。与正常灌注的顿抑节段相比，具有不匹配模式和静息灌注显著降低的冬眠节段心肌具有收缩储备的可能性比较小^[271]。对于功能恢复而言，PET 不匹配模式的特异性可能低于预期，因为具有此模式的区域代表易损的冬眠心肌，如果再血管化延迟，则易受永久性缺血损伤，或者由于收缩装置退化导致功能恢复不完全。

关于预测整体心室收缩功能恢复的各种影像学方法的相对敏感性和特异性的资料较少。FDG 和灌注成像技术对鉴别整体功能改善的受试者具有更高的敏感性，DSE 则特异性更高^[272]。然而，其他超声心动图研究显示，收缩储备能改善预测整体功能的敏感性和特异性^[31]。

还应考虑测试方法的相对安全性。由于乳腺组织和年轻患者对辐射敏感，并考虑到终生累积暴露，特别是在可能需要进行一系列研究的情况下，负荷超声心动图的无辐射性使其成为对女性具有吸引力的一项技术。心脏 SPECT 的器官特异性辐射剂量在肝脏中最高，其次是心脏、甲状腺、肺和乳房，而就心脏 CT 而言，乳房受到的辐射剂量最高^[273]。根据 CMR 的需要给予钆也可能是受欢迎的，特别是对肾病患者。

关键点：

1. 负荷超声心动图与其他负荷成像技术检筛查经血管造影证实 CAD 患者具有相似的准确性。
2. 与其他负荷成像技术以及 CT 血管造影相比，负荷超声心动图亦可提供相似的预后信息。
3. 在负荷超声心动图与其他技术对比准确性和预后价值的研究中，并未将负荷超声心动图在静息成像时评估的室壁厚度、腔室大小、瓣膜异常、舒张功能等附加信息的增量价值纳入考量。
4. 与其他方法相比，由 DSE 得出的收缩储备在预测存活节段的收缩功能恢复方面更占优势。
5. DSE 与灌注成像技术相比，敏感性稍低，但特异性好。
6. 无辐射性、无需钆对比剂以及费用方面的优势，使得负荷超声心动图对许多患者来说是一项非常有吸引力的技术。

X. 辐射诱发冠脉疾病

辐射引起的心血管疾病是长期癌症幸存者的主要发病和死亡的主要原因之一。在多血管分布情况下其可能影响冠脉开口。在接受放射治疗的患者中，ESE 在缺血筛查方面的实用性已得到证实^[274, 275]。

多支血管疾病更难以通过核显像检测，因为在平衡缺血的情况下，核研究假阴性的可能性增加。与之相反，与负荷超声心动图相比，多支冠状动脉的缺血更倾向于较大区域的室壁节段，因此更容易发现缺血。

关键点：

1. 胸部辐射可导致过早的多血管、开口性 CAD 的发生。在多支冠状动脉 CAD 的无创性评估中，负荷超声心动图较核素显像更具优势，假阴性率更低。

XI. 负荷超声心动图在儿科患者和先天性心脏病中的应用

ESE 在儿科人群中的耐受性很好，原因在于它不需要静脉注射、镇静或辐射暴露。ESE 可用于年龄足够大到可以在跑步机或自行车上锻炼的儿童，因此通常用于 6 岁以上的儿童^[276, 277]。图 19 显示了一个单中心因缺血行负荷超声心动图检查的儿童及青少年患者的 11 年分布数据（图 19）。尽管运动在儿童中具有良好的耐受性，但由于缺乏经验和对方法的熟悉，以及怀疑有缺血的儿童患者相对较少，因此在儿科中心，运动平板 ESE 作为一种非侵入性的缺血成像方法可能没有得到充分的利用。

运动后心率峰值的迅速下降，以及儿童丰富的储备和广泛的侧支循环，使 ESE 在评估缺血方面具有挑战性^[276]。因此，儿科中心大多采用 DSE 和仰卧踏车测试，因为这些技术允许在多个时间段成像。这些优点可能有助于负荷超声心动图在儿科心脏病实践中的应用。补充表

5（见 www.onlinejase.com）对儿科负荷超声心动图研究、使用的负荷类型和相关结果进行了总结。

关键点：

1. 使用运动或多巴酚丁胺负荷的儿童负荷超声心动图已越来越多地用于检测缺血和评估运动耐受性。
2. ESE 在儿童中耐受性极为良好，原因在于其无需镇静、针刺或辐射暴露；可在 6 岁及以上儿童中考虑应用。

儿童或成人先天性心脏病患者是缺血和早发冠心病的高危人群，包括（a）心脏移植前，（b）川崎病合并冠状动脉瘤，（c）主动脉冠状动脉起源异常（d）家族性高脂血症，（e）大动脉转位，大动脉调转术后状态，涉及冠状动脉再植入的其他先天性心脏病手术，以及既往接受胸部辐射。ASE/EACVI 推荐指南详细探讨了负荷超声心动图在非缺血性疾病中的应用^[4]。

A. 小儿心脏移植

移植诱导的冠状动脉病变是成人和儿童心脏移植受者移植物失功能、心脏再移植和晚期死亡的重要原因之一^[278]。虽然每年一次的冠状动脉造影已成为筛选儿童心外膜 CAD 的金标准，但 DSE 在儿童心外膜 CAD 筛查中是安全可行的，具有良好的敏感性和特异性^[279]。

在一个单中心 106 例心脏移植患者的研究发现 DSE 异常与冠脉动脉造影异常有高度相关性，随着冠脉动脉造影评分级别的升高，DSE 结果异常的概率增加^[272]。Chen 报道，ESE 在检出 CAD 方面的敏感性和特异性分别为 89% 和 92%，排除冠状动脉血管病的阴性预测值为 97%^[276]。因此，负荷超声心动图阴性的无症状儿童可将两次血管造影的间隔扩展至 2 年，以减少辐射暴露。

关键点：

1. 联合 VLMI 成像的灌注成像（RTMCE）可以更好地检测 DSE 或药物负荷成像时的冠状动脉狭窄。如果进行心肌灌注成像，应将 VLMI 成像与实时高机械指数(MI)闪烁爆破技术一起使用，用于评估灌注和室壁运动（证据水平 IIa，推荐级别 B 级）。

B. 川崎病

川崎病(KD)是儿童获得性 IHD 的主要原因，其特征是系统性炎性血管炎，可累及冠状动脉，导致冠状动脉扩张和冠状动脉瘤(图 20)。尽管可能发生逆转，但动脉瘤有可能转化为狭窄性或血栓性 CAD。

在 KD 患儿中，DSE 具有良好的特异性和阴性预测值。DSE 阳性也与明显的冠状动脉异常相关^[280]。如果 WMSI \geq 1.25，则 15 年累积无事件生存率为 25%；WMSI $<$ 1.25 的患者中则为 92%。ESE 已成功应用于高危患者的缺血诊断和预测心血管疾病的晚期后遗症^[280]。

关键点：

1. 负荷超声心动图可用于 KD 患者冠状动脉瘤的系列筛查和预后评估；室壁运动评分指数可用于预测 15 年累积无事件生存率。

C. 冠状动脉起源异常 (Anomalous Origin of a Coronary Artery, AOCA)

尽管相对罕见，冠状动脉异常综合征是年轻运动员非外伤性心脏性猝死的第二大常见原因^[281]。猝死的高危变异包括伴有壁内走行或动脉间走行的左冠状动脉起源异常。高危变异患者，特别是那些参与剧烈活动的患者，需要给予外科冠状动脉去顶术或修复手术治疗；然而，右冠状动脉起源异常的无症状患者的临床治疗仍然是一个争论的话题^[282]。负荷超声心动图与多模式负荷成像可能有助于确定药物或手术治疗应施用于哪些患者^[281, 283]。ESE 也已开始应用于儿童冠状动脉异常去顶术后或再植入术后的常规随访^[283]。ESE 还为术前 AOCA 患儿或未接受手术的患者提供了基线数据。

关键点：

1. 负荷超声心动图为 AOCA 患者的术前诊断和长期随访提供了有益信息。(推荐等级 IIa, 证据水平 B)

D. 大动脉转位(Transposition of the Great Arteries, TGA)和大动脉调转术后状态

右袢 TGA (d-TGA) (d-TGA) 最常见的修复方法是在出生时进行大动脉调转术 (arterial switch operation, ASO)，这需要重新植入冠状动脉。尽管总的长期存活率在 95% 以上，但约 5% 的患者可能发生冠状动脉狭窄、侵犯或闭塞。鉴于无症状 ASO 患者的优良生存率^[284]，筛选缺血的最佳时机和无创方法仍需要进一步研究^[272]。

E. 家族性高胆固醇血症

纯合型家族性高胆固醇血症患者中，儿童期未经治疗时低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein LDL) 胆固醇浓度超过 400~500 mg/dl，可导致严重的动脉粥样硬化性心脏病、儿童心肌梗死和 20 岁前死亡。鉴于需要持续的强化随访，儿科负荷超声心动图的系列评估可能是有用的。

XII. 培训要求和能力维护

A. 超声医师培训

负荷超声心动图中的超声医师培训指南如表 11 所示。为评估 IHD 而接受负荷超声心动图训练的超声医师应至少有一年(最好是两年)超声心动图方面的经验，独立完成 1,000 个静息经胸超声心动图(TTE)。他们应该在评估 CAD 患者方面有丰富的经验^[286]。他们在实施静息 TTE 时，(a)必须表现出技术能力和较强的扫描能力，(b)获得高质量的轴上图像并识别病理生理学，(c)区分正常和异常的左心室和右心室功能。超声医师必须了解冠状动脉分布和灌注区域^[47]，16 节段和 17 节段室壁运动图以及相应的超声心动图视图(图 8)。超声检查受训者必须能够在

表 11 有症状或疑似稳定性冠状动脉疾病患者的负荷超声心动图检查建议

Table 11 负荷超声心动图

负荷超声心动图定位和能力清单	
机构名称:	
超声医生姓名:	
督导者姓名:	
培训日期:	实施检查例数

定位区域和能力验证			
评价内容:	评价结果		
负荷超声心动图检查的适应症			
超声设备和预设			
仰卧踏车、方案和设置			
运动平板、方案和设置			
多巴酚丁胺负荷方案和设置			
冠状动脉区域			
负荷超声心动图的禁忌症			
所需的影像/数据			
评估心肌缺血的负荷超声心动图方案			
评估存活性的负荷超声心动图方案			
评估舒张功能的负荷超声心动图方案			
为扩展协议添加额外节段			
可能导致负荷超声心动图假阳性结果的因素			
可能导致负荷超声心动图假阴性结果的因素			
可能导致心电图负荷试验假阳性结果的因素			
可能导致心电图负荷试验假阴性结果的因素			
结束负荷试验的终点指标			
将 UEA 应用于负荷超声心动图方案			
报告撰写所需资料			
初步报告撰写			
能够进行:	例外	满意度	需改善
选择合适的负荷方案/为研究适应症进行预设			
识别负荷超声心动图的禁忌症			
确定最高目标靶心率			
实施仰卧踏车负荷超声心动图检查			
实施运动平板负荷超声心动图检查			
实施多巴酚丁胺负荷超声心动图检查			
在每个阶段获取所需影像			
认识室壁运动异常			
识别存活心肌节段			
识别引起负荷超声心动图假阳性或假阴性结果的可能因素			
增加协议以外的节段			
将 UEA 应用于负荷超声心动图方案			
识别症状/心电图/超声心动图结果以终止检查			
撰写初步报告			

表 12 有症状或疑似稳定性冠状动脉疾病患者的负荷超声心动图检查建议

对 IHD 患者进行无创性检查的推荐	推荐分类	证据等级
对于可疑稳定性 CAD 患者，如验前概率中等且保留射血分数，建议首选负荷超声心动图等负荷影像学检查。	I	B
对于无典型心绞痛症状的患者，如验前概率高或 LVEF 降低，为明确诊断稳定性冠心病，建议首选负荷超声心动图等负荷影像学检查。	I	B
对于静息心电图异常、可能影响正常解读负荷心电图波形改变的可疑 CAD 患者，建议行负荷影像学检查。	I	B
对于伴有 LBBB 且症状与 IHD 一致的患者，负荷超声心动图（ESE 或 DSE）优于 SPECT 显像，因为它具有更高的特异性，同时还可以检出与 LBBB 相关的其他心脏基础疾病。	I	B
对于因已知或可疑 CAD 而具有行无创影像学检查指征的女性，负荷超声心动图为首选检查，原因在于其安全性（无乳腺辐射）和特异性更高（无乳腺衰减伪像）。	I	B
对于伴有可疑 IHD 的儿童，ESE 为首选负荷影像学检查方法，原因在于其对发育组织无辐射，无需静脉导管置入，并可对运动能力提供重要的预后评估。	I	B
对于无法运动且具有上述负荷成像检查的指征的患者，推荐行 DES 等药物负荷影像学检查。	I	B
负荷超声心动图是病因不明的劳力性呼吸困难患者的首选检查方法。在这些患者中，除了评估局部室壁运动外，还应在静息和负荷状态下对三尖瓣返流速度和舒张功能进行评估。	I	B
在既往行冠脉血运重建（PCI 或 CABG）并出现新发心脏症状的患者中，应考虑进行负荷超声心动图等负荷影像学检查。	IIa	B
当冠脉造影显示中度损伤时，应考虑应用负荷超声心动图等负荷影像学方法评估功能方面受损的严重程度。	IIa	B
使用缺血试验进行危险分层的推荐	推荐分类	证据等级
对于运动心电图不确定的患者，推荐使用负荷超声心动图等负荷影像学检查进行危险分层。	I	B
如果缺血的部位和程度会影响临床决策，对于已知稳定的冠心病患者和症状恶化的患者推荐使用负荷超声心动图等负荷影像学检查进行危险分层。	I	B
对于患有糖尿病、外周血管疾病或有冠心病家族史的无症状成年人，或者当先前的风险评估测试显示冠心病的高风险（如冠状动脉钙评分 ≥ 400 ）时，可行负荷影像学检查（如负荷超声心动图）对此类患者高级心血管风险评估。	IIb	B
稳定性 CAD 患者再评估推荐	推荐分类	证据等级
一旦排除不稳定因素，建议在出现复发或新症状时进行运动心电图或负荷影像学检查，如负荷超声心动图。	I	C
对于有症状且血管重建稳定的 CAD 患者，应进行负荷影像学检查，如负荷超声心动图，而不是负荷心电图。	I	C
使用负荷影像学检查（如负荷超声心动图）重新评估预后，可考虑在先前测试有效期届满后对无症状患者再次进行评估。	IIb	B
在非心脏手术的情况下推荐负荷超声心动图。		
IHD 无创负荷检查推荐	推荐分类	证据等级
对于有两个以上临床危险因素和功能储备不佳（ <4 MET）的患者，推荐在高危手术前行药物负荷影像学检查，如 DSE。	I	B
对于怀疑有心脏症状和功能储备不佳（ <4 METs）的患者，在高危或中危手术前可考虑行药物负荷影像学检查，如 DSE。	I	B

药物或仰卧踏车负荷超声心动图期间以及负荷（跑步机、踏车或药物）结束后 60 至 90 秒内获取高质量影像。超声检查受训者必须了解实施负荷超声心动图检查的适应症和禁忌症，以及特殊检查的结束终点。受训者必须了解检查所用装置的各种功能（方案、预设、增加等）。

培训时，接受培训的超声医师应与更资深的超声医师合作，后者可监督负荷超声心动图的定位和实施，包括对各种方案的回顾和设备预设条件的审查，以及评估心肌缺血和心肌存活能性的表现。相关设施应记录受训人员已达到培训各个方面的能力，并能独立进行负荷超声心动图检查。超声医师必须取得基础生命支持培训的资格证。超声医师应每年至少进行 100 次负荷超声心动图检查，以保持其相关能力^[1]。

超声医师应接受如何最佳使用 UEAs 进行 LVO 的培训。其中包括应用指征的识别、脉冲序列方案及其物理学相关知识，以及如何使用 UEAs 进行 LVO 和心肌灌注。ASE 指南建议对超声医师接受静脉导管置入以及 UEA 应用方面的培训，以便在临床实践中正确使用 UEAs^[13]。

B. 医生培训

负荷超声心动图检查的解读尤其具有挑战性，一些文献已经阐述了训练的要求。为了在心脏病学的各个方面制定一致的培训指南，COCATS level 4 Task Force 5 (Core Cardiovascular Training Statement, 核心心血管训练声明) 于 2015 年发表，该声明代表了美国心脏病学会 (the American College of Cardiology, ACC) 和美国超声心动图学会 (American society for echocardiography, ASE) 的成员意见^[248]。该文件概述了超声心动图的核心能力、课程标记以及培训要求。尽管在 I 级培训期间可能会接触到负荷超声心动图，但希望操作及解读负荷超声心动图的受训者必须完成 II 级培训，其中包括至少实施 150 例 TTE 检查以及解读 300 例

TTE 检查^[1, 248]。培训计划应包括教学讲座，并要求参与各种负荷超声心动图研究的监测。受训者应当了解不同负荷成像测试（药物、踏车或运动平板）的优点、不足之处和风险，并将这些信息整合到特定患者的临床情景中。除了满足 II 级培训要求外，受训者还必须在已经接受了 III 级培训的超声医师的督导下完成至少 100 项负荷超声心动图检查的解读。然而，运用负荷超声心动图评估某些特定疾病如心脏瓣膜病、肥厚型心肌病、肺动脉高压负荷后的血流动力学变化及舒张负荷试验、存活心肌评估、心肌灌注等则需要 III 级培训（需在督导下另外解读 100 例检查）^[287]。为了维持能力，除了参加相关的继续医学教育外，建议超声医生每年至少解读 100 例负荷超声心动图^[1]。

C. 造影灌注成像的培训

目前尚无实时心肌灌注成像 (Real-time myocardial contrast echocardiograph, RTMCE) 的培训指南。RTMCE 仅在有经验的中心常规使用。RTMCE 超声造影的最佳实施需要充分的教学和实践培训。采用 RTMCE 灌注超声心动图的多中心试验并未要求在参与研究之前完成系统性必需性培训项目；一些与放射性核素成像方法有效性的比较试验表明，缺乏必要的训练均导致了在负荷测试期间 CAD 检测的准确性降低^[85, 87, 144, 145, 147, 149]。独立操作持续输注超声造影剂的灌注成像需要在富有经验的场所接受培训。

D. 儿科负荷超声心动图的培训

与成人心脏病学实践相比，儿科中心的患者数量显著较少。由于缺血在儿童中较成人少见，所以儿科心脏病学实践中少见室壁运动异常与其血管造影相关性的报道。因此，在儿科中心获得负荷超声心动图技能需要为期数年的临床实践。已经同时接受成人和儿童影像培训的超声医生在协助制定儿科负荷超声心动图培训计

划方面具有重要意义。此外，在成人影像方面完成 III 级培训的医生（尤其是在负荷超声心动图方面具有丰富经验的医生）与精通先天性心脏病的儿科无创影像医生的相互协作，能够使此种模式在不同中心的患儿更加快速地被采纳应用。咨询同时具有成人和儿童负荷超声心动图经验的国际负荷超声心动图专家，这种模式可以考虑在一些准备进行儿童负荷超声心动图的新中心进行实施。

关键点：

1. 对于学习负荷超声心动图操作的超声医生，由资深超声医生督导负荷超声心动图地定位和操作的专门培训为必需项目。上述培训应在至少已实施 1000 例经胸超声心动图检查并且至少有一年临床经验的超声医生中实施。
2. 超声医生每年至少应实施 100 例负荷超声心动图检查以维持能力水平。
3. 为了胜任负荷超声心动图的解读，医生必须掌握 TTE，并在已经接受过 III 级训练的超声心动图专家监督下解读至少 100 个负荷超声心动图检查。
4. 为了维持能力，除了参与相关的继续医学教育外，推荐医生每年至少解读 100 例负荷超声心动图。

XIII. 合理使用标准和负荷超声心动图

在 1990 年代和 2000 年初，诊断性影像的使用增加促使专业协会制定了有效使用影像诊断的指南。ACC 主导并由美国心脏病学会协助做出了首次尝试，即 2005 年为核灌注成像制定了的适宜的应用标准^[288]。超声心动图和负荷超声心动图的适宜应用指南分别于 2007 和 2008 年问世^[249, 289]，由 ACC、ASE 与其他专业学会共同协作完成，并于 2010 年更新^[290]。最近，ACC 制定的适宜应用标准不再专注于特定成像模式，而是考虑多模式成像在疾病诊断或疾病状态中的作用。与负荷超声心动图有关的是 2012 年 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 发表的稳定缺血性心脏病诊断和治疗指南，其中负荷超声心动图和核素灌注显像被认为同样适用于有疑似心

脏病因学症状的患者诊断或危险分层^[250]。来自文献的最新推荐显示于表 12，包括上述负荷超声心动图指南中所总结的当前证据水平。

XIV. 总结

对于已知或可疑 IHD 患者的评估，负荷超声心动图是一种成熟的评估技术。对于无分层及预后判断。通过基线影像可特定快速识别心脏症状的其他病因。包括应变成像、心肌灌注成像和 3D 成像在内的定量方法为重大进步之处，将继续使该技术处于心脏成像和负荷试验的最前沿。

注意和免责声明

本报告由 ASE 提供，作为给会员的礼节性参考资料。本报告仅作为建议，不应作为制定医疗实践决定或对任何员工进行纪律措施的唯一基础。本文件中的论述和建议主要是基于专家的意见，而不是经过科学验证的数据。ASE 对本文件中内容的完整性或准确性不作任何明示或暗示的保证，包括适销性或适用于特定用途。在任何情况下，您、您的患者或任何其他第三方对您根据此文件所做出的任何决定或采取的任何行动，ASE 均不负责。您对本文件的使用不构成 ASE 提供医疗建议的理由，也不构成 ASE 与您的患者或其他人之间建立医患关系的根据。

参考文献

1. Pellikka P, Nagueh S, Elhendy A, Kuehl C, Sawada S. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1021-41.
2. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1572-4.
3. Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35:1033-40.
4. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:101-38.
5. Attenhofer CH, Pellikka PA, Oh JK, Roger VL, McCully RB, Shub C, et al. Is review of videotape necessary after review of digitized cine-loop images in stress echocardiography? A prospective study in 306 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:179-84.
6. Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Chiou A, Dabestani A. Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1440-3.
7. Dolan MS, Riad K, El-Shafei A, Puri S, Tamirisa K, Bierig M, et al. Effect of intravenous contrast for left ventricular opacification and border definition on sensitivity and specificity of dobutamine stress echocardiography compared with coronary angiography in technically difficult patients. *Am Heart J* 2001;142:908-15.
8. Falcone RA, Marcovitz PA, Perez JE, Dittrich HC, Hopkins WE, Armstrong WF. Intravenous albumex during dobutamine stress echocardiography: enhanced localization of left ventricular endocardial borders. *Am Heart J* 1995;130:254-8.
9. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease. The OPTIMIZE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:145-52.
10. Dolan MS, Gala SS, Dodla S, Abdelmoneim SS, Xie F, Cloutier D, et al. Safety and efficacy of commercially available ultrasound contrast agents for rest and stress echocardiography a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:32-8.
11. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:241-74.
12. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al. American Society of Echocardiography consensus statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1179-201. quiz 281.
13. Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik JT, McCulloch ML, Mulvagh SL, Olson JJ, et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:797-810.
14. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973;85:546-62.
15. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercising testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics* 1963;32:742-56.
16. Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Stress echocardiography. Part I. Exercise echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations. *Mayo Clin Proc* 1995;70: 5-15.
17. Attenhofer C, Pellikka P, Roger V, Oh J, Hepner A, Seward J. Impact of atropine injection on heart rate response during treadmill exercise echocardiography: a double-blind randomized pilot study. *Echocardiography* 2000;17:221-7.
18. Modesto KM, Rainbird A, Klarich KW, Mahoney DW, Chandrasekaran K, Pellikka PA. Comparison of supine bicycle exercise and treadmill exercise Doppler echocardiography in evaluation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:1245-8.
19. Hoffer EP, Dewe W, Celentano C, Pierard LA. Low-level exercise echocardiography detects contractile reserve and predicts reversible dysfunction after acute myocardial infarction: comparison with low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:989-97.

20. Haghani K, Shapiro S, Ginzton LE. Low-level exercise echocardiography identifies contractile reserve in patients with a recent myocardial infarction: comparison with dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:671-7.
21. Lancellotti P, Hoffer EP, Pierard LA. Detection and clinical usefulness of a biphasic response during exercise echocardiography early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1142-7.
22. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001;26: 147-81.
23. 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.
24. 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.
25. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, 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 and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
26. 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.
27. 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.
28. Modesto KM, Moller JE, Freeman WK, Shub C, Bailey KR, Pellikka PA. Safety of exercise stress testing in patients with abnormal concentrations of serum potassium. *Am J Cardiol* 2006;97:1247-9.
29. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, et al. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991;83:1605-14.
30. Pellikka PA, Roger VL, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Stress echocardiography. Part II. Dobutamine stress echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations. *Mayo Clin Proc* 1995;70:16-27.
31. 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.
32. Ling LH, Pellikka PA, Mahoney DW, Oh JK, McCully RB, Roger VL, et al. Atropine augmentation in dobutamine stress echocardiography: role and incremental value in a clinical practice setting. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:551-7.
33. 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.
34. Burger AJ, Notarianni MP, Aronson D. Safety and efficacy of an accelerated dobutamine stress echocardiography protocol in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000;86:825-9.
35. Lewandowski TJ, Armstrong WF, Bach DS. Reduced test time by early identification of patients requiring atropine during dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:236-42.
36. Mathias W Jr., Tsutsui JM, Andrade JL, Kowatsch I, Lemos PA, Leal SM, et al. Value of rapid beta-blocker injection at peak dobutamine-atropine stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1583-9.
37. Sheldon SH, Askew JW 3rd, Klarich KW, Scott CG, Pellikka PA, McCully RB. Occurrence of atrial fibrillation during dobutamine stress echocardiography: incidence, risk factors, and outcomes. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:86-90.
38. Picano E, Lattanzi F. Dipyridamole echocardiography. A new diagnostic window on coronary artery disease. *Circulation* 1991;83(suppl 5): III19-26.
39. Weintraub WS, Hattori S, Agarwal JB, Bodenheimer MM, Banka VS, Helfant RH. The relationship between myocardial blood flow and contraction by myocardial layer in the canine left ventricle during ischemia. *Circ Res* 1981;48:430-8.
40. Bache RJ, Schwartz JS. Effect of perfusion pressure distal to a coronary stenosis on transmural myocardial blood flow. *Circulation* 1982;65: 928-35.
41. Pislaru C, Belohlavek M, Bae RY, Abraham TP, Greenleaf JF, Seward JB. Regional asynchrony during acute myocardial ischemia quantified by ultrasound strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1141-8.

42. Sutherland GR, Kukulski T, Kvitting JE, D'Hooge J, Arnold M, Brandt E, et al. Quantitation of left-ventricular asynergy by cardiac ultrasound. *Am J Cardiol* 2000;86:4G-9G.
43. Kvitting JP, Wigstrom L, Strotmann JM, Sutherland GR. How accurate is visual assessment of synchronicity in myocardial motion? An in vitro study with computer-simulated regional delay in myocardial motion: clinical implications for rest and stress echocardiography studies. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:698-705.
44. Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D, Lethen H, Ciani R, van der Meer P, et al. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J* 2002;23:821-9.
45. Holman BL, Wynne J, Idoine J, Neill J. Disruption in the temporal sequence of regional ventricular contraction. I. Characteristics and incidence in coronary artery disease. *Circulation* 1980;61:1075-83.
46. Johnson LL, Ellis K, Schmidt D, Weiss MB, Cannon PJ. Volume ejected in early systole. A sensitive index of left ventricular performance in coronary artery disease. *Circulation* 1975;52:378-89.
47. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber quantification Writing group, developed in conjunction with the European Association of echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
48. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39 e14.
49. Meizlish JL, Berger HJ, Plankey M, Errico D, Levy W, Zaret BL. Functional left ventricular aneurysm formation after acute anterior transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:1001-6.
50. Rasmussen S, Corya BC, Feigenbaum H, Knoebel SB. Detection of myocardial scar tissue by M-mode echocardiography. *Circulation* 1978;57:230-7.
51. Sawada SG, Safadi A, Gaitonde RS, Tung N, Mahenthiran J, Gill W, et al. Stress-induced wall motion abnormalities with low-dose dobutamine infusion indicate the presence of severe disease and vulnerable myocardium. *Echocardiography* 2007;24:739-44.
52. Senior R, Lahiri A. Enhanced detection of myocardial ischemia by stress dobutamine echocardiography utilizing the "biphasic" response of wall thickening during low and high dose dobutamine infusion. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:26-32.
53. Park TH, Tayan N, Takeda K, Jeon HK, Quinones MA, Zoghbi WA. Supine bicycle echocardiography improved diagnostic accuracy and physiologic assessment of coronary artery disease with the incorporation of intermediate stages of exercise. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1857-63.
54. Robertson WS, Feigenbaum H, Armstrong WF, Dillon JC, O'Donnell J, McHenry PW. Exercise echocardiography: a clinically practical addition in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;2: 1085-91.
55. Tsoukas A, Ikonomidis I, Cokkinos P, Nihoyannopoulos P. Significance of persistent left ventricular dysfunction during recovery after dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:621-6.
56. 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 endorsed by the European Association of echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
57. Rambaldi R, Poldermans D, Fioretti PM, ten Cate FJ, Vletter WB, Bax JJ, et al. Usefulness of pulse-wave Doppler tissue sampling and dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of right coronary artery narrowing. *Am J Cardiol* 1998;81:1411-5.
58. San Roman JA, Vilacosta I, Rollan MJ, Castillo JA, Alonso J, Duran JM, et al. Right ventricular asynergy during dobutamine-atropine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:430-5.
59. O'Sullivan CA, Duncan A, Daly C, Li W, Oldershaw P, Henein MY. Dobutamine stress-induced ischemic right ventricular dysfunction and its relation to cardiac output in patients with three-vessel coronary artery disease with angina-like symptoms. *Am J Cardiol* 2005;96:622-7.
60. Arsenault M, Crete M, Bergeron S. Left ventricular shape assessment: a new simple diagnostic tool in stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1321-5.
61. Attenhofer CH, Pellikka PA, Oh JK, Roger VL, Sohn DW, Seward JB. Comparison of ischemic response during exercise and dobutamine echocardiography in patients with left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1171-7.

62. Carstensen S, Ali SM, Stensgaard-Hansen FV, Toft J, Haunso S, Kelbaek H, et al. Dobutamine-atropine stress echocardiography in asymptomatic healthy individuals. The relativity of stress-induced hyperkinesia. *Circulation* 1995;92:3453-63.
63. Coletta C, Galati A, Ricci R, Sestili A, Guagnozzi G, Re F, et al. Prognostic value of left ventricular volume response during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 1997;18:1599-605.
64. Freeman MR, Berman DS, Staniloff H, Elkayam U, Maddahi J, Swan HJ, et al. Comparison of upright and supine bicycle exercise in the detection and evaluation of extent of coronary artery disease by equilibrium radio-nuclide ventriculography. *Am Heart J* 1981;102:182-9.
65. Ginzton LE, Conant R, Brizendine M, Lee F, Mena I, Laks MM. Exercise subcostal two-dimensional echocardiography: a new method of segmental wall motion analysis. *Am J Cardiol* 1984;53:805-11.
66. Klein HO, Ninio R, Eliyahu S, Bakst A, Levi A, Dean H, et al. Effects of the dipyridamole test on left ventricular function in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;69:482-8.
67. Labovitz AJ, Pearson AC, Chaitman BR. Doppler and two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular function before and after intravenous dipyridamole stress testing for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;62:1180-5.
68. 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.
69. Sochor H, Pachinger O, Ogris E, Probst P, Kaindl F. Radionuclide imaging after coronary vasodilation: myocardial scintigraphy with thallium-201 and radionuclide angiography after administration of dipyridamole. *Eur Heart J* 1984;5:500-9.
70. Zwehl W, Gueret P, Meerbaum S, Holt D, Corday E. Quantitative two dimensional echocardiography during bicycle exercise in normal subjects. *Am J Cardiol* 1981;47:866-73.
71. Lee CY, Pellikka PA, McCully RB, Mahoney DW, Seward JB. Nonexercise stress transthoracic echocardiography: transesophageal atrial pacing versus dobutamine stress. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:506-11.
72. Rainbird AJ, Pellikka PA, Stussy VL, Mahoney DM, Seward JB. A rapid stress-testing protocol for the detection of coronary artery disease: comparison of two-stage transesophageal atrial pacing stress echocardiography with dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1659-63.
73. Anselmi M, Golia G, Marino P, Vitolo A, Rossi A, Caraffi G, et al. Comparison of left ventricular function and volumes during transesophageal atrial pacing combined with two-dimensional echocardiography in patients with syndrome X, atherosclerotic coronary artery disease, and normal subjects. *Am J Cardiol* 1997;80:1261-5.
74. Olson C, Porter T, Deligonul U, Xie F, Anderson J. Prognostic value of left ventricular volume response during dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1268-73.
75. Akinesis becoming dyskinesis during high-dose dobutamine stress echocardiography: a marker of myocardial ischemia or a mechanical phenomenon? *Am J Cardiol* 1994;73:896-9.
76. Elhendy A, Cornel JH, Roelandt JR, van Domburg RT, Nierop PR, Geleynse ML, et al. Relation between contractile response of akinetic segments during dobutamine stress echocardiography and myocardial ischemia assessed by simultaneous thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 1996;77:955-9.
77. Bourque JM, Beller GA. Stress myocardial perfusion imaging for assessing prognosis: an update. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:1305-19.
78. Berrington de Gonzalez A, Kim KP, Smith-Bindman R, McAreavey D. Myocardial perfusion scans: projected population cancer risks from current levels of use in the United States. *Circulation* 2010;122:2403-10.
79. Einstein AJ, Weiner SD, Bernheim A, Kulon M, Bokhari S, Johnson LL, et al. Multiple testing, cumulative radiation dose, and clinical indications in patients undergoing myocardial perfusion imaging. *JAMA* 2010;304: 2137-44.
80. Wei K, Le E, Bin JP, Coggins M, Jayawera AR, Kaul S. Mechanism of reversible (99m)Tc-sestamibi perfusion defects during pharmacologically induced vasodilatation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H1896-904.
81. Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfeld D, O'Leary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:748-53.
82. Elhendy A, O'Leary EL, Xie F, McGrain AC, Anderson JR, Porter TR. Comparative accuracy of real-time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 2185-91.

83. Xie F, Tsutsui JM, McGrain AC, Demaria A, Cotter B, Becher H, et al. Comparison of dobutamine stress echocardiography with and without real-time perfusion imaging for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:506-11.
84. Tsutsui JM, Elhendy A, Anderson JR, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation* 2005;112:1444-50.
85. Peltier M, Vancraeynest D, Pasquet A, Ay T, Roelants V, D'Hondt AM, et al. Assessment of the physiologic significance of coronary disease with dipyridamole real-time myocardial contrast echocardiography. Comparison with technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:257-64.
86. Shimoni S, Zoghbi WA, Xie F, Kricsfeld D, Iskander S, Gobar L, et al. Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 741-7.
87. Dawson D, Kaul S, Peters D, Rinkevich D, Schnell G, Belcik JT, et al. Prognostic value of dipyridamole stress myocardial contrast echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:954-60.
88. el-Said ES, Roelandt JR, Fioretti PM, McNeill AJ, Forster T, Boersma H, et al. Abnormal left ventricular early diastolic filling during dobutamine stress Doppler echocardiography is a sensitive indicator of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24: 1618-24.
89. Presti CF, Walling AD, Montemayor I, Campbell JM, Crawford MH. Influence of exercise-induced myocardial ischemia on the pattern of left ventricular diastolic filling: a Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:75-82.
90. Peteiro J, Pazos P, Bouzas A, Pinon P, Estevez R, Castro-Beiras A. Assessment of diastolic function during exercise echocardiography: annulus mitral velocity or transmitral flow pattern? *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:178-84.
91. Koch R, Lang RM, Garcia MJ, Weinert L, Bednarz J, Korcarz C, et al. Objective evaluation of regional left ventricular wall motion during dobutamine stress echocardiographic studies using segmental analysis of color kinesis images. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:409-19.
92. Takeuchi M, Yoshitani H, Miyazaki C, Haruki N, Otani S, Sakamoto K, et al. Color kinesis during contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography: feasibility and applicability. *Circ J* 2003;67:49-53.
93. Cain P, Baglin T, Case C, Spicer D, Short L, Marwick TH. Application of tissue Doppler to interpretation of dobutamine echocardiography and comparison with quantitative coronary angiography. *Am J Cardiol* 2001;87:525-31.
94. Celutkienė J, Sutherland GR, Laucevicius A, Zakarkaite D, Rudys A, Grabauskiene V. Is post-systolic motion the optimal ultrasound parameter to detect induced ischaemia during dobutamine stress echocardiography? *Eur Heart J* 2004;25:932-42.
95. Pauliks LB, Vogel M, Madler CF, Williams RI, Payne N, Redington AN, et al. Regional response of myocardial acceleration during isovolumic contraction during dobutamine stress echocardiography: a color tissue Doppler study and comparison with angiocardiographic findings. *Echocardiography* 2005;22:797-808.
96. von Bibra H, Tchnitz A, Klein A, Schneider-Eicke J, Schomig A, Schwaiger M. Regional diastolic function by pulsed Doppler myocardial mapping for the detection of left ventricular ischemia during pharmacologic stress testing: a comparison with stress echocardiography and perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:444-52.
97. Madler CF, Payne N, Wilkeshoff U, Cohen A, Derumeaux GA, Pierard LA, et al. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. *Eur Heart J* 2003;24: 1584-94.
98. Sharma R, Mehta RL, Brecker SJ, Gaze DC, Gregson H, Streather CP, et al. The diagnostic and prognostic value of tissue Doppler imaging during dobutamine stress echocardiography in end-stage renal disease. *Coron Artery Dis* 2009;20:230-7.
99. Pislaru C, Abraham TP, Belohlavek M. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:443-54.
100. Abraham TP, Belohlavek M, Thomson HL, Pislaru C, Khandheria B, Seward JB, et al. Time to onset of regional relaxation: feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1531-7.
101. Hanekom L, Jenkins C, Jeffries L, Case C, Mundy J, Hawley C, et al. Incremental value of strain rate analysis as an adjunct to wall-motion scoring for assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography: a follow-up study after revascularization. *Circulation* 2005;112: 3892-900.
102. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003;107:2120-6.

103. Weidemann F, Jung P, Hoyer C, Broscheit J, Voelker W, Ertl G, et al. Assessment of the contractile reserve in patients with intermediate coronary lesions: a strain rate imaging study validated by invasivemyocardial fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2007;28:1425-32.
104. Celutkienė J, Zakarkaite D, Skorniakov V, Zvironaite V, Grabauskiene V, Burca J, et al. Quantitative approach using multiple single parameters versus visual assessment in dobutamine stress echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound* 2012;10:31.
105. Al Suwaidi J, Velianou JL, Gertz MA, Cannon RO 3rd, Higano ST, Holmes DR Jr, et al. Systemic amyloidosis presenting with angina pectoris. *Ann Intern Med* 1999;131:838-41.
106. Mastouri R, Mahenthiran J, Kamalesh M, Gradus-Pizlo I, Feigenbaum H, Sawada SG. Prediction of ischemic events by anatomic M-mode strain rate stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:299-306.
107. Voigt J, Nixdorff U, Bogdan R, Exner B, Schmiedehausen K, Platsch G, et al. Comparison of deformation imaging and velocity imaging for detecting regional inducible ischaemia during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:1517-25.
108. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:149-57.
109. Sawada SG. Stressing the limits of strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1390-2.
110. Yu Y, Villarraga HR, Saleh HK, Cha SS, Pellikka PA. Can ischemia and dyssynchrony be detected during early stages of dobutamine stress echocardiography by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography? *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:95-102.
111. Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffriess L, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J* 2007;28:1765-72.
112. Ingul CB, Stoylen A, Slordahl SA, Wiseth R, Burgess M, Marwick TH. Automated analysis of myocardial deformation at dobutamine stress echocardiography: an angiographic validation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1651-9.
113. Rumbinaite E, Zaliaduonyte-Peksiene D, Lapinskas T, Zvirblyte R, Karuzas A, Jonauskienė I, et al. Early and late diastolic strain rate vs global longitudinal strain at rest and during dobutamine stress for the assessment of significant coronary artery stenosis in patients with a moderate and high probability of coronary artery disease. *Echocardiography* 2016;33:1512-22.
114. Uusitalo V, Luotolahti M, Pietila M, Wendelin-Saarenhovi M, Hartiala J, Saraste M, et al. Two-dimensional speckle-tracking during dobutamine stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:470-9.e3.
115. Aggeli C, Lagoudakou S, Felekos I, Panagopoulou V, Kastellanos S, Toutouzas K, et al. Two-dimensional speckle-tracking for the assessment of coronary artery disease during dobutamine stress echo: clinical tool or merely research method. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;13:43.
116. Ng AC, Sitges M, Pham PN, Tran da T, Delgado V, Bertini M, et al. Incremental value of 2-dimensional speckle-tracking strain imaging to wall motion analysis for detection of coronary artery disease in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Am Heart J* 2009; 158:836-44.
117. Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:914-21.
118. Rhea IB, Rehman S, Jarori U, Choudhry MW, Feigenbaum H, Sawada SG. Prognostic utility of blood pressure-adjusted global and basal systolic longitudinal strain. *Echo Res Pract* 2016;3:17-24.
119. Fleischmann K, Hunink M, Kuntz K, Douglas P. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913-20.
120. Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, Ference B, Wang Y, Ager J, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart* 2010;96:956-66.
121. Picano E, Molinaro S, Pasanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:30.
122. Abram S, Arruda-Olson AM, Scott CG, Pellikka PA, Nkomo VT, Oh JK, et al. Typical blood pressure response during dobutamine stress echocardiography of patients without known cardiovascular disease who have normal stress echocardiograms. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 17:557-63.
123. Jurrens T, From A, Kane G, Mulvagh S, Pellikka P, McCully R. An exaggerated blood pressure response to treadmill exercise does not increase the likelihood that exercise echocardiograms are abnormal in men or women. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1113-9.

124. Ha J, Juracan E, Mahoney D, Oh J, Shub C, Seward J, et al. Hypertensive response to exercise: a potential cause for new wall motion abnormality in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 323-7.
125. From AM, Kane G, Bruce C, Pellikka PA, Scott C, McCully RB. Characteristics and outcomes of patients with abnormal stress echocardiograms and angiographically mild coronary artery disease (<50% stenoses) or normal coronary arteries. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:207-14.
126. Abram SMD, Arruda-Olson AMMDP, Scott CGMS, Pellikka PAMD, Nkomo VTMD, Oh JKMD, et al. Frequency, predictors, and implications of abnormal blood pressure responses during dobutamine stress echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005444.
127. Dorbala S, Vangala D, Bruyere J Jr., Quarta C, Kruger J, Padera R, et al. Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2014;2:358-67.
128. From AM, Prasad A, Pellikka PA, McCully RB. Are some false-positive stress echocardiograms a forme fruste variety of apical ballooning syndrome? *Am J Cardiol* 2009;103:1434-8.
129. Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, Prasad A. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (Takotsubo/ stress cardiomyopathy). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2: 147-52.
130. Anakwenze OA, Lerman A, Edwards WD, Gertz MA, Rihal CS. Death during coronary angiography in a woman with cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2006;13:108-10.
131. Abdelmoneim SS, Dhoble A, Bernier M, Erwin PJ, Korosoglou G, Senior R, et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography during pharmacological stress for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:813-25.
132. Arnold JR, Karamitsos TD, Pegg TJ, Francis JM, Olszewski R, Searle N, et al. Adenosine stress myocardial contrast echocardiography for the detection of coronary artery disease: a comparison with coronary angiography and cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:934-43.
133. Elhendy A, Tsutsui JM, O'Leary EL, Xie F, Porter TR. Noninvasive diagnosis of coronary artery bypass graft disease by dobutamine stress real-time myocardial contrast perfusion imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1482-7.
134. Elhendy A, Tsutsui JM, O'Leary EL, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with diabetes by dobutamine stress real-time myocardial contrast perfusion imaging. *Diabetes Care* 2005;28:1662-7.
135. Gaibazzi N, Reverberi C, Lorenzoni V, Molinaro S, Porter TR. Prognostic value of high-dose dipyridamole stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation* 2012;126:1217-24.
136. Gaibazzi N, Rigo F, Squeri A, Ugo F, Reverberi C. Incremental value of contrast myocardial perfusion to detect intermediate versus severe coronary artery stenosis during stress-echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:16.
137. Gudmundsson P, Shahgaldi K, Winter R, Dencker M, Kitlinski M, Thorsson O, et al. Head to head comparisons of two modalities of perfusion adenosine stress echocardiography with simultaneous SPECT. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:19.
138. Hayat SA, Dwivedi G, Jacobsen A, Lim TK, Kinsey C, Senior R. Effects of left bundle-branch block on cardiac structure, function, perfusion, and perfusion reserve: implications for myocardial contrast echocardiography versus radionuclide perfusion imaging for the detection of coronary artery disease. *Circulation* 2008;117:1832-41.
139. Jeetley P, Hickman M, Kamp O, Lang RM, Thomas JD, Vannan MA, et al. Myocardial contrast echocardiography for the detection of coronary artery stenosis: a prospective multicenter study in comparison with single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 141-5.
140. Leong-Poi H, Le E, Rim SJ, Sakuma T, Kaul S, Wei K. Quantification of myocardial perfusion and determination of coronary stenosis severity during hyperemia using real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1173-82.
- Miszalski-Jamka T, Kuntz-Hehner S, Schmidt H, Peter D, Miszalski-Jamka K, Hammerstingl C, et al. Myocardial contrast echocardiography enhances long-term prognostic value of supine bicycle stress two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1220-7.
141. Porter TR, Adolphson M, High RR, Smith LM, Olson J, Erdkamp M, et al. Rapid detection of coronary artery stenoses with real-time perfusion echocardiography during regadenoson stress. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:628-35.
142. Porter TR, Smith LM, Wu J, Thomas D, Haas JT, Mathers DH, et al. Patient outcome following 2 different stress imaging approaches: a prospective randomized comparison. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2446-55.

143. Senior R, Monaghan M, Main ML, Zamorano JL, Tiemann K, Agati L, et al. Detection of coronary artery disease with perfusion stress echocardiography using a novel ultrasound imaging agent: two Phase 3 international trials in comparison with radionuclide perfusion imaging. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:26-35.
144. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single-photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1353-61.
145. Toledo E, Jacobs LD, Lodato JA, DeCara JM, Coon P, Mor-Avi V, et al. Quantitative diagnosis of stress-induced myocardial ischemia using analysis of contrast echocardiographic parametric perfusion images. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:217-25.
146. Wei K, Crouse L, Weiss J, Villanueva F, Schiller NB, Naqvi TZ, et al. Comparison of usefulness of dipyridamole stress myocardial contrast echocardiography to technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease (PB127 Multicenter Phase 2 Trial results). *Am J Cardiol* 2003;91:1293-8.
147. Xie F, Dodla S, O'Leary E, Porter TR. Detection of subendocardial ischemia in the left anterior descending coronary artery territory with real-time myocardial contrast echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:271-8.
148. Xie F, Hankins J, Mahrous HA, Porter TR. Detection of coronary artery disease with a continuous infusion of definity ultrasound contrast during adenosine stress real time perfusion echocardiography. *Echocardiography* 2007;24:1044-50.
149. Abdelmoneim SS, Dhoble A, Bernier M, Moir S, Hagen ME, Ness SA, et al. Absolute myocardial blood flow determination using real-time myocardial contrast echocardiography during adenosine stress: comparison with single-photon emission computed tomography. *Heart* 2009; 95:1662-8.
150. Felis S, Deste W, Colonna P, Ragusa A, Scandura S, Giannotta D, et al. Myocardial contrast echocardiography in the evaluation of myocardial perfusion in patients with left bundle branch block and coronary artery disease. *Ital Heart J* 2005;6:956-61.
151. Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C. Detection of coronary artery disease by combined assessment of wall motion, myocardial perfusion and coronary flow reserve: a multiparametric contrast stress-echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1242-50.
152. Janardhanan R, Senior R. Accuracy of dipyridamole myocardial contrast echocardiography for the detection of residual stenosis of the infarct-related artery and multivessel disease early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2247-52.
153. Korosoglou G, Dubart AE, DaSilva KG Jr., Labadze N, Hardt S, Hansen A, et al. Real-time myocardial perfusion imaging for pharmacologic stress testing: added value to single photon emission computed tomography. *Am Heart J* 2006;151:131-8.
154. Lipiec P, Wejner-Mik P, Krzeminska-Pakula M, Kusmierk J, Plachcinska A, Szuminski R, et al. Accelerated stress real-time myocardial contrast echocardiography for the detection of coronary artery disease: comparison with 99mTc single photon emission computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:941-7.
155. Malm S, Frigstad S, Torp H, Wiseth R, Skjarpe T. Quantitative adenosine real-time myocardial contrast echocardiography for detection of angiographically significant coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:365-72.
156. Mor-Avi V, Koch R, Holper EM, Goonewardena S, Coon PD, Min JK, et al. Value of vasodilator stress myocardial contrast echocardiography and magnetic resonance imaging for the differential diagnosis of ischemic versus nonischemic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21: 425-32.
157. Senior R, Janardhanan R, Jeetley P, Burden L. Myocardial contrast echocardiography for distinguishing ischemic from nonischemic first-onset acute heart failure: insights into the mechanism of acute heart failure. *Circulation* 2005;112:1587-93.
158. Gaibazzi N, Lorenzoni V, Reverberi C, Wu J, Xie F, Porter TR. Effect of pharmacologic stress test results on outcomes in obese versus nonobese subjects referred for stress perfusion echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:899-906.
159. Wu J, Barton D, Xie F, O'Leary E, Steuter J, Pavlides G, et al. Comparison of fractional flow reserve assessment with demand stress myocardial contrast echocardiography in angiographically intermediate coronary stenoses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9.
160. Wei K, Ragosta M, Thorpe J, Coggins M, Moos S, Kaul S. Noninvasive quantification of coronary blood flow reserve in humans using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2001;103:2560-5.
161. Leong-Poi H, Rim SJ, Le DE, Fisher NG, Wei K, Kaul S. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis. *Circulation* 2002;105:987-92.

162. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol* 1999;277(6 Pt 2):H2363-72.
163. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:8.
164. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998;97:1557-62.
165. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, et al. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1193-200.
166. Lowenstein J, Tiano C, Marquez G, Presti C, Quiroz C. Simultaneous analysis of wall motion and coronary flow reserve of the left anterior descending coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography during dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:607-13.
167. Nohtomi Y, Takeuchi M, Nagasawa K, Arimura K, Miyata K, Kuwata K, et al. Simultaneous assessment of wall motion and coronary flow velocity in the left anterior descending coronary artery during dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:457-63.
168. Forte EH, Rouse MG, Lowenstein JA. Target heart rate to determine the normal value of coronary flow reserve during dobutamine stress echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2011;9:10.
169. Peteiro J, Pinon P, Perez R, Monserrat L, Perez D, Castro-Beiras A. Comparison of 2- and 3-dimensional exercise echocardiography for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:959-67.
170. Yang H, Pellikka P, McCully R, Oh J, Kukuzke J, Khandheria B, et al. Role of biplane and biplane echocardiographically guided 3-dimensional echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1136-43.
171. Lang R, Badano L, Tsang W, Adams D, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE Recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:3-46.
172. Bates RE, Omer M, Abdelmoneim SS, Arruda-Olson AM, Scott CG, Bailey KR, et al. Impact of stress testing for coronary artery disease screening in asymptomatic patients with diabetes mellitus: a community-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1535-44.
173. Yao SS, Qureshi E, Sherrid MV, Chaudhry FA. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1084-90.
174. Kovacs R, et al. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:754-60.
175. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the Duke treadmill score. *Circulation* 2001;103:2566-71.
176. McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, Karon BL, Oh JK, Miller FA Jr, et al. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:144-9.
177. Yao SS, Rozanski A. Principal uses of myocardial perfusion scintigraphy in the management of patients with known or suspected coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;43:281-302.
178. McCully RB, Ommen SR, Klarich KW, Burger KN, Mahoney DW, Pellikka PA. Prognosis of patients with good exercise capacity and mildly abnormal exercise echocardiography results: identification of an at-risk subgroup. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:644-8.
179. McCully RB, Roger VL, Ommen SR, Mahoney DW, Burger KN, Freeman WK, et al. Outcomes of patients with reduced exercise capacity at time of exercise echocardiography. *Mayo Clin Proc* 2004;79:750-7.
180. Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Burger K, Pellikka PA. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:823-30.
181. Chaowalit N, McCully RB, Callahan MJ, Mookadam F, Bailey KR, Pellikka PA. Outcomes after normal dobutamine stress echocardiography and predictors of adverse events: long-term follow-up of 3014 patients. *Eur Heart J* 2006;27:3039-44.
182. Chuah SC, Pellikka PA, Roger VL, McCully RB, Seward JB. Role of dobutamine stress echocardiography in predicting outcome in 860 patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:1474-80.
183. Yao SS, Qureshi E, Syed A, Chaudhry FA. Novel stress echocardiographic model incorporating the extent and severity of wall motion abnormality for risk stratification and prognosis. *Am J Cardiol* 2004;94:715-9.

184. Arruda-Olson A, Juracan E, Mahoney D, McCully R, Roger V, Pellikka P. Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:625-31.
185. Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS, Staniloff HM, Forrester JS, et al. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:464-71.
186. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-8.
187. Bangalore S, Yao SS, Chaudhry FA. Role of right ventricular wall motion abnormalities in risk stratification and prognosis of patients referred for stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1981-9.
188. Rigolin VH, Robiolio PA, Wilson JS, Harrison JK, Bashore TM. The forgotten chamber: the importance of the right ventricle. *Cathet Cardio-vasc Diagn* 1995;35:18-28.
189. Bergeron S, Ommen SR, Bailey KR, Oh JK, McCully RB, Pellikka PA. Exercise echocardiographic findings and outcome of patients referred for evaluation of dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2242-6.
190. Bernheim AM, Kittipovanonth M, Scott CG, McCully RB, Tsang TS, Pellikka PA. Relation of dyspnea in patients unable to perform exercise stress testing to outcome and myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2009; 104:265-9.
191. Grewal J, McCully RB, Kane GC, Lam C, Pellikka PA. Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA* 2009;301:286-94.
192. Gharacholou SM, Scott CG, Takahashi PY, Nkomo VT, McCully RB, Fine NM, et al. Left ventricular diastolic function and long-term outcomes in patients with normal exercise echocardiographic findings. *Am J Cardiol* 2013;112:200-7.
193. Nakajima Y, Kane GC, McCully RB, Ommen SR, Pellikka PA. Left ventricular diastolic filling pressures during dobutamine stress echocardiography: relationship to symptoms and ischemia. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:947-53.
194. Bangalore S, Yao SS, Chaudhry FA. Role of left atrial size in risk stratification and prognosis of patients undergoing stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1254-62.
195. 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 Pract* 2016;3:53-61.
196. Geleijnse ML, Vigna C, Kasprzak JD, Rambaldi R, Salvatori MP, Elhendy A, et al. Usefulness and limitations of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. A multicentre study. *Eur Heart J* 2000;21:1666-73.
197. Cortigiani L, Picano E, Vigna C, Lattanzi F, Coletta C, Mariotti E, et al. Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in patients with left bundle branch block. *Am J Med* 2001;110:361-9.
198. Supariwala AA, Po JR, Mohareb S, Aslam F, Kaddaha F, Mian ZI, et al. Prevalence and long-term prognosis of patients with complete bundle branch block (right or left bundle branch) with normal left ventricular ejection fraction referred for stress echocardiography. *Echocardiography* 2015;32:483-9.
199. Biagini E, Shaw LJ, Poldermans D, Schinkel AF, Rizzello V, Elhendy A, et al. Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1442-51.
200. Geleijnse M, Vigna C, Kasprzak J, Rambaldi R, Salvatori M, Elhendy A, et al. Usefulness and limitations of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Eur Heart J* 2000;21:1666-73.
201. Shan Y, Villarraga HR, Pislaru C, Shah AA, Cha SS, Pellikka PA. Quantitative assessment of strain and strain rate by velocity vector imaging during dobutamine stress echocardiography to predict outcome in patients with left bundle branch block. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1212-9.
202. Vamvakidou A, Karogiannis N, Tzalamouras V, Parsons G, Young G, Gurunathan S, et al. Prognostic usefulness of contemporary stress echocardiography in patients with left bundle branch block and impact of contrast use in improving prediction of outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:415-21.
203. Das MK, Pellikka PA, Mahoney DW, Roger VL, Oh JK, McCully RB, et al. Assessment of cardiac risk before nonvascular surgery: dobutamine stress echocardiography in 530 patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1647-53.
204. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG, L'Alie GJ, et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 2003;89:1327-34.
205. Bach DS, Eagle KA. Dobutamine stress echocardiography. Stressing the indications for preoperative testing. *Circulation* 1997;95:8-10.

206. Davila-Roman VG, Waggoner AD, Sicard GA, Geltman EM, Schechtman KB, Perez JE. Dobutamine stress echocardiography predicts surgical outcome in patients with an aortic aneurysm and peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:957-63.
207. Lalka SG, Sawada SG, Dalsing MC, Cikrit DF, Sawchuk AP, Kovacs RL, et al. Dobutamine stress echocardiography as a predictor of cardiac events associated with aortic surgery. *J Vasc Surg* 1992;15:831-40. discussion 841-2.
208. Poldermans D, Arnese M, Fioretti PM, Salustri A, Boersma E, Thomson IR, et al. Improved cardiac risk stratification in major vascular surgery with dobutamine-atropine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:648-53.
209. Poldermans D, Fioretti PM, Forster T, Thomson IR, Boersma E, el-Said EM, et al. Dobutamine stress echocardiography for assessment of perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Circulation* 1993;87:1506-12.
210. Brown KA, Rowen M. Extent of jeopardized viable myocardium determined by myocardial perfusion imaging best predicts perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:325-30.
- Bry JD, Belkin M, O'Donnell TF Jr., Mackey WC, Udelson JE, Schmid CH, et al. An assessment of the positive predictive value and cost-effectiveness of dipyridamole myocardial scintigraphy in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg* 1994;19:112-21. discussion 121-4.
211. Hendel RC, Whitfield SS, Villegas BJ, Cutler BS, Leppo JA. Prediction of late cardiac events by dipyridamole thallium imaging in patients undergoing elective vascular surgery. *Am J Cardiol* 1992;70:1243-9.
212. Leppo JA. Preoperative cardiac risk assessment for noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 1995;75:42D-51D.
213. Huang W-C, Chiou K-R, Liu C-P, Lin S-L, Lee D, Mar G-Y, et al. Comparison of real-time contrast echocardiography and low-dose dobutamine stress echocardiography in predicting the left ventricular functional recovery in patients after acute myocardial infarction under different therapeutic intervention. *Int J Cardiol* 2005;104:81-91.
214. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-8.
215. Shen YT, Vatner SF. Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs. Hibernation versus stunning? *Circ Res* 1995;76:479-88.
216. Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M, Heyndrickx G, Depre C, Flameng W, et al. Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation* 1997;95:1961-71.
217. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, et al. Mechanisms of chronic regional posts ischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993;87:1513-23.
218. Marinho NV, Keogh BE, Costa DC, Lammerstma AA, Ell PJ, Camici PG. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction. New insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization. *Circulation* 1996;93:737-44.
219. Shivalkar B, Flameng W, Szilard M, Pislaru S, Borgers M, Vanhaecke J. Repeated stunning precedes myocardial hibernation in progressive multiple coronary artery obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2126-36.
220. Schwarz ER, Schoendube FA, Kostin S, Schmiedtke N, Schulz G, Buell U, et al. Prolonged myocardial hibernation exacerbates cardiomyocyte degeneration and impairs recovery of function after revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1018-26.
221. Beanlands RS, Hendry PJ, Masters RG, deKemp RA, Woodend K, Ruddy TD. Delay in revascularization is associated with increased mortality rate in patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium on fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Circulation* 1998;98(suppl 19):II51-6.
222. Cauty JM Jr., Suzuki G, Banas MD, Verheyen F, Borgers M, Fallavollita JA. Hibernating myocardium: chronically adapted to ischemia but vulnerable to sudden death. *Circ Res* 2004;94:1142-9.
223. Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, He ZX, Qureshi U, Olmos LI, et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1152-61.
224. Hammond HK, McKirnan MD. Effects of dobutamine and arbutamine on regional myocardial function in a porcine model of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:475-82.

225. Chen C, Li L, Chen LL, Prada JV, Chen MH, Fallon JT, et al. Incremental doses of dobutamine induce a biphasic response in dysfunctional left ventricular regions subtending coronary stenoses. *Circulation* 1995;92:756-66.
226. Mertes H, Segar DS, Johnson M, Ryan T, Sawada SG, Feigenbaum H. Assessment of hibernating myocardium by dobutamine stimulation in a canine model. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1348-55.
227. Hirano Y, Yamamoto T, Uehara H, Ozasa Y, Yamada S, Ikawa H, et al. Diagnosis of myocardial viability by exercise echocardiography. *J Cardiol* 1999;34:113-20.
228. Lu C, Carlino M, Fragasso G, Maisano F, Margonato A, Cappelletti A, et al. Enoximone echocardiography for predicting recovery of left ventricular dysfunction after revascularization: a novel test for detecting myocardial viability. *Circulation* 2000;101:1255-60.
Picano E, Marzullo P, Gigli G, Reisenhofer B, Parodi O, Distante A, et al. Identification of viable myocardium by dipyridamole-induced improvement in regional left ventricular function assessed by echocardiography in myocardial infarction and comparison with thallium scintigraphy at rest. *Am J Cardiol* 1992;70:703-10.
229. Poldermans D, Sozzi FB, Bax JJ, Boersma E, Duncker DJ, Vourvouri E, et al. Influence of continuation of beta blockers during dobutamine stress echocardiography for the assessment of myocardial viability in patients with severe ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2001;88:A7.68-70.
230. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663-70.
231. Cornel JH, Balk AH, Boersma E, Maat AP, Elhendy A, Arnese M, et al. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:27-32.
232. Poldermans D, Rambaldi R, Bax JJ, Cornel JH, Thomson IR, Valkema R, et al. Safety and utility of atropine addition during dobutamine stress echocardiography for the assessment of viable myocardium in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1998;19:1712-8.
233. Armstrong WF. "Hibernating" myocardium: asleep or part dead? *J Am Coll Cardiol* 1996;28:530-5.
234. Cornel JH, Bax JJ, Elhendy A, Maat AP, Kimman GJ, Geleijnse ML, et al. Biphasic response to dobutamine predicts improvement of global left ventricular function after surgical revascularization in patients with stable coronary artery disease: implications of time course of recovery on diagnostic accuracy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1002-10.
235. Maskoun W, Mustafa N, Mahenthiran J, Gradus-Pizlo I, Kamallesh M, Feigenbaum H, et al. Wall motion abnormalities with low-dose dobutamine predict a high risk of cardiac death in medically treated patients with ischemic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2009;32:403-9.
236. Sawada S. Dobutamine echocardiography for detection of viable myocardium in ischemic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2000;17:69-77.
237. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:375-410.
238. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:163-9.
239. Meluzin J, Cerny J, Frelich M, Stetka F, Spinarova L, Popelova J, et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:912-20.
240. Afridi I, Grayburn PA, Panza JA, Oh JK, Zoghbi WA, Marwick TH. Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:921-6.
241. Senior R, Kaul S, Lahiri A. Myocardial viability on echocardiography predicts long-term survival after revascularization in patients with ischemic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1848-54.
242. Bountiukos M, Schinkel AF, Bax JJ, Rizzello V, Valkema R, Krenning BJ, et al. Pulsed wave tissue Doppler imaging for the quantification of contractile reserve in stunned, hibernating, and scarred myocardium. *Heart* 2004;90:506-10.
243. Cain P, Khoury V, Short L, Marwick TH. Usefulness of quantitative echocardiographic techniques to predict recovery of regional and global left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:391-6.
244. Rambaldi R, Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, Vletter W, et al. Doppler tissue velocity sampling improves diagnostic accuracy during dobutamine stress echocardiography for the assessment of viable myocardium in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2000;21:1091-8.

245. Ryan T, Berlacher K, Lindner JR, Mankad SV, Rose GA, Wang A. CO- CATS 4 Task Force 5: training in echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1786-99.
246. Douglas P, Khandheria B, Stainback R, Weissman N. ACCF/AHA/ACEP/ AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 appropriateness criteria for stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;1:1127-47.
247. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, and the American College of physicians, American Association for Thoracic Surgery, preventive Cardiovascular nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126:e354-471.
248. Tarakji K, Brunken R, McCarthy P, Al-Chekakie M, Abdel-Latif A, Pothier C, et al. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006;113:230-7.
249. Sawada SG, Dasgupta S, Nguyen J, Lane KA, Gradus-Pizlo I, Mahenthiran J, et al. Effect of revascularization on long-term survival in patients with ischemic left ventricular dysfunction and a wide range of viability. *Am J Cardiol* 2010;106:187-92.
250. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.
251. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-25.
252. Oh J, Pellikka P, Panza J, Biernat J, Attisano T, Manahan B, et al. Core lab analysis of baseline echocardiographic studies in the STICH Trial and recommendation for use of echocardiography in future clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:327-36.
253. Shah BN, Khattar RS, Senior R. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era. *Eur Heart J* 2013;34:1323-36.
254. Bourdillon PD, Broderick TM, Williams ES, Davis C, Dillon JC, Armstrong WF, et al. Early recovery of regional left ventricular function after reperfusion in acute myocardial infarction assessed by serial two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1989;63:641-6.
255. Sheehan FH, Doerr R, Schmidt WG, Bolson EL, Uebis R, von Essen R, et al. Early recovery of left ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an important determinant of survival. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:289-300.
256. Nesto RW, Cohn LH, Collins JJ Jr., Wynne J, Holman L, Cohn PF. Inotropic contractile reserve: a useful predictor of increased 5 year survival and improved postoperative left ventricular function in patients with coronary artery disease and reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 1982;50:39-44.
257. Rocchi G, Poldermans D, Bax JJ, Rambaldi R, Boersma E, Elhendy A, et al. Usefulness of the ejection fraction response to dobutamine infusion in predicting functional recovery after coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2000;85:1440-4.
258. Sawada S, Bapat A, Vaz D, Weksler J, Fineberg N, Greene A, et al. Incremental value of myocardial viability for prediction of long-term prognosis in surgically revascularized patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2099-105.
259. Sawada SG, Lewis SJ, Foltz J, Ando A, Khouri S, Kaser S, et al. Usefulness of rest and low-dose dobutamine wall motion scores in predicting survival and benefit from revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:811-6.
260. Joshi K, Alam I, Ruden E, Gradus-Pizlo I, Mahenthiran J, Kamalesh M, et al. Effect of improvement in left ventricular ejection fraction on long-term survival in revascularized patients with ischaemic left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:454-60.
261. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:363-72.
262. Quinones M, Verani M, Haichin R, Mahmarian J, Suarez J, Zog W. Exercise echocardiography versus 201Tl single-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease. Analysis of 292 patients. *Circulation* 1992;85:1217-8.
263. Schinkel A, Bax J, Elhendy A, van Domburg R, Valkema R, Vourvouri E, et al. Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography compared with myocardial perfusion scanning in patients unable to perform exercise tests. *Am J Med* 2004;117:1-9.
264. Shaw LJ, Eagle KA, Gersh BJ, Miller DD. Meta-analysis of intravenous dipyridamole-thallium-201 imaging (1985 to 1994) and dobutamine echocardiography (1991 to 1994) for risk stratification before vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:787-98.
265. Metz L, Beattie M, Hom R, Redberg R, Grady D, Fleischmann K. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227-37.

265. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291-300.
266. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451-60.
267. Sawada S, Elsner G, Segar DS, O'Shaughnessy M, Khouri S, Foltz J, et al. Evaluation of patterns of perfusion and metabolism in dobutamine-responsive myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:55-61.
268. Dipchand AI, Bharat W, Manlhiot C, Safi M, Lobach NE, McCrindle BW. A prospective study of dobutamine stress echocardiography for the assessment of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008;12:570-6.
269. Serreli G, Ruffini L, Ortenzia O, Cidda C, Lazzara C, Ghetti C. Radiation dose reduction in myocardial perfusion imaging single-photon emission computed tomography/computed tomography using a dose-tracking software. *Nucl Med Commun* 2018;39:894-900.
270. Chen MH, Blackington LH, Zhou J, Chu TF, Gauvreau K, Marcus KJ, et al. Blood pressure is associated with occult cardiovascular disease in prospectively studied Hodgkin lymphoma survivors after chest radiation. *Leuk Lymphoma* 2014;55:2477-83.
271. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:43-9.
272. Chen MH, Abernathy E, Lunze F, Colan SD, O'Neill S, Bergersen L, et al. Utility of exercise stress echocardiography in pediatric cardiac transplant recipients: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:517-23.
273. Kimball TR. Pediatric stress echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2002;23: 347-57.
274. Boucek MM, Waltz DA, Edwards LB, Taylor DO, Keck BM, Trulock EP, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: ninth official pediatric heart transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:893-903.
275. Pahl E, Duffy CE, Chaudhry FA. The role of stress echocardiography in children. *Echocardiography* 2000;17:507-12.
- Noto N, Kamiyama H, Karasawa K, Ayusawa M, Sumitomo N, Okada T, et al. Long-term prognostic impact of dobutamine stress echocardiography in patients with Kawasaki disease and coronary artery lesions: a 15-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 337-44.
276. Brothers JA, McBride MG, Seliem MA, Marino BS, Tomlinson RS, Pampaloni MH, et al. Evaluation of myocardial ischemia after surgical repair of anomalous aortic origin of a coronary artery in a series of pediatric patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2078-82.
277. Osaki M, McCrindle BW, Van Arsdell G, Dipchand AI. Anomalous origin of a coronary artery from the opposite sinus of Valsalva with an interarterial course: clinical profile and approach to management in the pediatric population. *Pediatr Cardiol* 2008;29:24-30.
278. Fabozzo A, DiOrio M, Newburger JW, Powell AJ, Liu H, Fynn-Thompson F, et al. Anomalous aortic origin of coronary arteries: a single-center experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016;28:791-800.
279. Ou P, Celermajer DS, Marini D, Agnoletti G, Vouhe P, Brunelle F, et al. Safety and accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography in children after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1:331-9.
280. Khairy P, Clair M, Fernandes SM, Blume ED, Powell AJ, Newburger JW, et al. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Circulation* 2013; 127:331-9.
281. Bierig SM, Ehler D, Knoll ML, Waggoner AD. American Society of Echocardiography minimum standards for the cardiac sonographer: a position paper. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:471-4.
282. Wieggers SE, Ryan T, Arrighi JA, Brown SM, Canaday B, Damp JB, et al. 2019 ACC/AHA/ASE advanced training statement on echocardiography (revision of the 2003 ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:377-402.
283. Brindis R, Douglas P, Hendel R, Peterson E, Wolk M, Allen J, et al. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): a report of the American College of Cardiology Foundation quality Strategic directions Committee Appropriateness Criteria working group and the American Society of nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1587-605.
284. Douglas P, Khandheria B, Stainback R, Weissman N. ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAL/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 20:787-805.
285. Douglas P, Garcia M, Haines D, Lai W, Manning W, Patel A, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011

286. Appropriate use criteria for echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate use Criteria Task Force, American Society of echocardiography, American Heart Association, American Society of nuclear Cardiology, Heart failure Society of America, Heart rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and interventions, Society of Critical Care medicine, Society of Cardiovascular Computed tomography, and Society for Cardiovascular magnetic resonance endorsed by the American College of Chest physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1126-66.