

运动前后活性氧代谢衍生物对老年心力衰竭患者预后的预测价值*

李 帅¹ 韩 雪¹ 马文静² 黄国虹^{1**}

¹新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心, 乌鲁木齐 830001; ²乌鲁木齐市中医医院检验科, 乌鲁木齐 830002

[摘要] 目的 探讨心肺运动试验前后活性氧代谢衍生物(D-ROM)对老年心力衰竭(简称心衰)患者预后的评估价值。方法 选取2020年7月—2021年9月新疆维吾尔自治区人民医院收治的300例急性心衰老年患者进行前瞻性研究,随访1年,根据患者预后情况分为预后不良组(45例)和预后良好组(255例)。收集患者的临床实验室资料,在患者病情稳定后进行心肺运动试验,检测心肺运动试验前和试验后的血清D-ROM、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平;采用超声心动图检测患者左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)、左房内径(LAD)、下腔静脉内径(IVCD)、室间隔厚度(IVST)。采用多因素logistic回归模型分析影响患者预后的相关因素,应用RMS软件包绘制限制性立方样条(RCS)分析D-ROM水平与老年心衰患者预后不良风险的关系。结果 预后不良组年龄大于预后良好组,合并房颤比例高于预后良好组,LVEDD、IVCD、IVST长于预后良好组,LVEF小于预后良好组,运动后D-ROM及 Δ D-ROM高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);运动前后两组SOD、MDA水平的组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。多因素logistic回归模型分析显示,LVEF、无房颤是老年心衰患者预后不良的独立保护因素($P < 0.05$),年龄、 Δ D-ROM是老年心衰患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。RCS曲线分析显示, Δ D-ROM与急性心衰老年患者出院1年内不良事件发生风险呈显著非线性关系($P < 0.001$)。结论 运动前后的D-ROM变化与老年心衰患者预后不良高度相关。

[关键词] 心力衰竭;心肺运动试验;活性氧代谢衍生物;预后

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.01.010

The Predictive Value of Reactive Oxygen Species Metabolic Derivative Before and After Exercise on the Prognosis of Elderly Patients with Heart Failure

Li Shuai¹, Han Xue¹, Ma Wenjing², Huang Guohong^{1**}

¹Clinical Laboratory Center, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001; ²Department of Laboratory, Urumqi Traditional Chinese Medicine Hospital, Urumqi 830002

** Corresponding author; Huang Guohong, email: huangguohong0127@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the prognostic value of reactive oxygen species metabolic derivatives (D-ROM) in elderly patients with heart failure before and after cardiopulmonary exercise testing. **Methods** A prospective study was conducted on 300 elderly patients with acute heart failure admitted to Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital from July 2020 to September 2021. The patients were followed up for 1 year and divided into a poor prognosis group (45 cases) and a good prognosis group (255 cases) according to their prognosis. The clinical laboratory data of the patients were collected, and cardiopulmonary exercise tests were performed after the patients were stable to detect the serum D-ROM, superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) levels before and after the test; left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular ejection fraction (LVEF), left atrial diameter (LAD), inferior vena cava diameter (IVCD), and inter-ventricular septum thickness (IVST) were measured by echocardiography. Multivariate logistic regression model was used to analyze the related factors affecting the prognosis of patients, and restricte. **Results** The poor prognosis group was older than the good prognosis group, the proportion of atrial fibrillation was higher than the good prognosis group, LVEDD, IVCD, IVST were longer than the

* 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2020D01C302)

** 通讯作者: 黄国虹, 电子邮箱 huangguohong0127@163.com

good prognosis group, LVEF was lower than the good prognosis group, D-ROM and D-ROM after exercise were higher than the good prognosis group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); there were no significant differences in SOD and MDA levels between the two groups before and after exercise ($P > 0.05$). Multivariate logistic regression model analysis showed that LVEF, without atrial fibrillation were the independent protective factor for poor prognosis in elderly patients with heart failure ($P < 0.05$), and age, D-ROM were independent risk factors for poor prognosis in elderly patients with heart failure ($P < 0.05$). RCS curve analysis showed that there was a significant nonlinear relationship between D-ROM levels and the risk of adverse events within 1 year after discharge in patients with acute heart failure ($P < 0.001$). **Conclusion** Changes in D-ROM before and after exercise are associated with a high degree of poor prognosis in elderly patients with heart failure.

[**Key words**] Heart failure; Cardiopulmonary exercise test; Reactive oxygen metabolism derivatives; Prognosis

心力衰竭（简称心衰）已经成为全球性的公共卫生问题。心衰具有高死亡率和高再入院率，特别是老年患者，已经成为威胁他们生命健康的主要原因^[1]。研究表明，在心衰患者中，运动耐受性已经逐渐成为比左室射血分数（Left ventricular ejection fraction, LVEF）更具有参考价值的一项预后评估指标^[2]。机体的氧化应激反应被定义为体内活性氧（Reactive oxygen species, ROS）的产生和抗氧化清除之间的失衡，过度的氧化应激会导致细胞功能损害，进而导致许多疾病发生^[3-4]。在心衰患者中，氧化应激能够通过氧化膜磷脂、蛋白质和 DNA 诱导心肌细胞肥大、细胞凋亡和钙超载。临床表明，心衰患者即使在静息状态下也存在一定程度的氧化应激，氧化应激在心衰的发生和进展中起着重要作用^[5]。传统的氧化应激指标往往无法及时准确反映机体运动后的氧化应激水平的变化。ROS 的瞬时和适度产生，充当调节能量代谢和蛋白质合成的信号转导因子，有助于适度运动引起的生理功能的适应，ROS 的这些生理功能被称为“兴奋效应”。然而，急性高强度有氧运动对 ROS 产生和波动的影响尚未得到评估，且对心衰患者预后的影响尚不清楚。另外，单独测定某一或某些自由基的氧化代谢产物含量往往不能反映机体的氧化负荷，且操作上难以实现。国外有学者提出了一种新的评估机体氧化应激反应的方法——活性氧代谢物衍生物（Derivatives of reactive oxygen metabolites, D-ROM）检测，D-ROM 的测定结果可代表体内总的自由基氧化代谢产物水平，进而评估机体总体氧化应激水平^[6]。因此，本研究旨在调查心肺运动试验前后的氧化应激水平变化对老年心衰患者预后是否会产生一定影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 7 月—2021 年 9 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的 300 例急性心衰老年患者进行前瞻性研究，其中男 165 例，女 135 例，平均年龄（74.12 ± 5.39）岁，缺血性心肌病 150 例，心脏瓣膜病 80 例，高血压性心脏病 50 例，感染性心内

膜炎 20 例。纳入标准：①急性左心衰竭诊断符合《中国急性心力衰竭急诊临床实践指南（2017）》诊断标准^[7]，首次急性心衰；②年龄 65 ~ 80 岁；③临床资料完整；④未发生院内死亡且能够坚持随访；⑤患者及家属知情同意并签署同意书。排除标准：①恶性肿瘤终末期患者；②存在心源性休克、有机磷中毒、自身免疫性疾病者；③合并贫血、肝肾功能不全者。所有患者出院后随访 1 年，根据随访期间是否出现急性心衰再入院和全因死亡情况，将其分为预后不良组（45 例）和预后良好组（255 例）。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者严格按照《中国急性心力衰竭急诊临床实践指南（2017）》^[7]中的治疗原则进行急诊治疗，达到出院标准后（血流动力学稳定、容量恰当、已加用有明确循证医学证据的口服药物及肾功能稳定至少 24 h，制定了个体化的健康宣教方案和自我管理方案）予以出院，出院后根据患者情况口服不同药物治疗。

1.2.2 心肺运动试验 所有患者在入院后 3 d 内进行心肺运动试验，严格按照《成人心肺运动测试临床医生指南：美国心脏协会的科学声明》^[8]进行。测试前评估患者耐受程度及是否存在试验禁忌证，履行告知义务，进行静态肺功能测定，使用无创心肺功能运动试验机（美国 Vmax Spectra，型号 229）进行试验。采用改良 BRUC 法，首先设定运动极量负荷，在运动达到极量负荷或达到最大氧耗量后终止试验。测试按照静息期（3 min）、无负荷运动期（3 min）、功率负荷期（6 ~ 10 min）进行。密切监测患者血压、心率、临床症状，若运动期间出现心绞痛、呼吸困难、头晕、面色苍白、出冷汗等症状或者监测仪显示明显的心率过快或过缓、心电图缺血性改变、血压下降等应立即终止试验并给予相应观察及处理。

1.3 观察指标

1.3.1 临床资料收集 收集患者的性别、年龄、体质量指数（Body mass index, BMI）、是否合并房颤、入院时血压、基础疾病情况（高血压病、

糖尿病、肾功能不全、慢性阻塞性肺疾病等)、出院后服用药物情况。

1.3.2 超声心动图指标检测 在患者入院时,采用 VIVID-7 彩色超声仪测定血流动力学稳定时的左室舒张末期内径 (Left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末期内径 (Left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、LVEF、左房内径 (Left atrial diameter, LAD)、下腔静脉内径 (Inferior vena cava diameter, IVCD)、室间隔厚度 (Interventricular septum thickness, IVST)。所有指标连续测量 3 次取平均值。

1.3.3 氧化应激指标测定 分别于运动前、运动后 30 min 采集患者肘静脉血,离心后取血清采用放射免疫沉淀试剂盒测定超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD) 和丙二醛 (Malondialdehyde, MDA)。

1.3.4 D-ROM 测定 在心肺运动试验前和试验后立即抽取患者静脉血 2 mL,在 4℃ 条件下,3 000 r/min 离心 15 min 后取上层血清,使用自由基分析仪测定血清中 D-ROM。采用分光光度法严格按照试剂盒 (上海晶纯生化科技股份有限公司,

批号 20200518) 说明书进行测定。 $\Delta D-ROM$ 表示在症状受限的运动应激试验期间,促氧化剂和抗氧化能力之间的平衡发生了变化, $\Delta D-ROM =$ 心肺运动试验后的 D-ROM 值 - 心肺运动试验前的 D-ROM 值。

1.4 统计学方法

采用 R 语言软件 (4.1.3) 进行数据分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验;采用 logistic 回归方程分析老年心衰患者预后的影响因素;应用 RMS 软件包绘制限制性立方样条 (Restricted cubic spline, RCS) 分析 $\Delta D-ROM$ 与老年心衰患者预后不良风险的相关性; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组资料比较

预后不良组年龄大于预后良好组,合并房颤比例高于预后良好组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);其他指标组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组资料比较
Tab. 1 Comparison of two groups of data

资料	预后不良组(45 例)	预后良好组(255 例)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]			2.911	0.087
男	30(66.67)	135(52.94)		
女	15(33.33)	120(47.06)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	78.23 \pm 6.02	72.86 \pm 7.25	4.675	<0.001
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	22.14 \pm 2.35	22.35 \pm 2.09	0.609	0.543
收缩压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	152.54 \pm 35.26	151.29 \pm 34.28	0.223	0.822
舒张压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	81.62 \pm 22.23	82.86 \pm 24.33	0.319	0.750
合并房颤[例(%)]	31(68.89)	126(49.41)	5.817	0.016
基础疾病[例(%)]				
高血压病	10(22.22)	70(27.45)	0.535	0.465
糖尿病	15(33.33)	90(35.29)	0.065	0.799
肾功能不全	5(11.11)	37(14.51)	0.367	0.545
慢性阻塞性肺疾病	21(46.67)	133(52.16)	0.461	0.497
出院后服用药物情况[例(%)]				
ACEI/ARB 类	25(55.56)	130(50.98)	0.321	0.571
β -受体阻滞剂	30(66.67)	160(62.75)	0.253	0.615
利尿剂	35(77.78)	210(82.35)	0.535	0.465
原发疾病种类[例(%)]			0.758	0.859
缺血性心肌病	25(55.56)	125(49.02)		
心脏瓣膜病	10(22.22)	70(27.45)		
高血压性心脏病	7(15.56)	43(16.86)		
感染性心内膜炎	3(6.67)	17(6.67)		

注:1 mmHg=0.133 kPa;ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂;ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂

2.2 两组超声心动图指标比较

预后不良组 LVEDD、IVCD、IVST 长于预后良

好组, LVEF 小于预后良好组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组超声心动图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)**Tab. 2** Comparison of two groups of echocardiographic indicators ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEF(%)	LAD(mm)	IVCD(mm)	IVST(mm)
预后良好组	255	49.98 ± 8.87	37.96 ± 7.37	49.29 ± 12.55	44.37 ± 6.39	15.41 ± 3.27	9.28 ± 0.94
预后不良组	45	53.04 ± 8.71	37.35 ± 8.65	44.36 ± 14.81	44.62 ± 7.09	17.03 ± 3.34	10.19 ± 1.48
<i>t</i> 值		2.139	0.498	2.362	0.238	3.054	5.424
<i>P</i> 值		0.033	0.619	0.019	0.812	0.002	<0.001

2.3 两组运动前后 SOD、MDA 水平及 D - ROM 比较

运动前后两组 SOD、MDA 水平的组间比较,

差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。预后不良组运动后 D - ROM 及 $\Delta D - ROM$ 高于预后良好组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组 D - ROM 及 MDA、SOD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)**Tab. 3** The levels comparison of D - ROM, MDA, and SOD between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOD(U/mL)		MDA($\mu\text{g/L}$)		D - ROM(mmol/L)		$\Delta D - ROM$ (mmol/L)
		运动前	运动后	运动前	运动后	运动前	运动后	
预后良好组	255	74.33 ± 13.49	75.89 ± 14.26	15.31 ± 2.15	15.19 ± 2.78	74.29 ± 9.88	87.22 ± 8.45	12.46 ± 7.35
预后不良组	45	75.58 ± 12.47	76.33 ± 11.92	15.24 ± 2.06	15.61 ± 2.33	75.44 ± 10.35	95.39 ± 9.76	19.95 ± 8.74
<i>t</i> 值		0.579	0.195	0.203	0.956	0.715	5.837	6.118
<i>P</i> 值		0.563	0.845	0.840	0.340	0.475	<0.001	<0.001

2.4 影响老年心衰患者预后的影响因素分析

将表 1、表 2 中差异有统计学意义的指标: 年龄 (连续变量)、运动后 D - ROM 水平 (连续变量)、 $\Delta D - ROM$ 水平 (连续变量)、LVEF (连续变量)、IVCD (连续变量)、IVST (连续变量) 及合并房颤 (是 = 1, 否 = 0) 作

为自变量, 以预后情况作为因变量 (良好 = 0, 不良 = 1), 进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示: LVEF、无房颤是心衰患者预后不良的独立保护因素 ($P < 0.05$), 年龄、 $\Delta D - ROM$ 是心衰患者预后不良的独立危险因素 ($P < 0.05$); 共线性分析显示, 各变量之间不存在明显共线性, 见表 4。

表 4 影响老年心衰患者预后的 logistic 回归分析**Tab. 4** Logistic regression analysis on the prognosis of elderly heart failure patients

指标	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR	95% CI		共线性统计量	
						下限	上限	容差	VIF
常量	-35.010	5.460	41.111	<0.001					
年龄	0.109	0.029	13.704	<0.001	1.115	1.053	1.181	0.931	1.074
运动后 D - ROM 水平	0.039	0.024	2.554	0.110	1.040	0.991	1.091	0.097	1.401
$\Delta D - ROM$ 水平	0.125	0.026	23.577	<0.001	1.133	1.077	1.191	0.335	2.986
LVEDD	0.011	0.026	0.183	0.669	1.011	0.961	1.064	0.312	2.137
LVEF	-0.041	0.016	6.726	0.009	0.960	0.931	0.990	0.964	1.017
IVCD	0.116	0.060	3.775	0.052	1.123	0.999	1.263	0.181	2.796
IVST	0.273	0.170	2.575	0.109	1.314	0.941	1.835	0.954	1.011
无房颤	-0.983	0.449	4.800	0.028	0.374	0.155	0.902	0.387	1.014

2.5 $\Delta D - ROM$ 早期评估急性心衰患者预后的应用价值

RCS 曲线分析显示, $\Delta D - ROM$ 与老年心衰

患者出院 1 年内不良事件发生风险呈显著非线性关系 ($P < 0.001$), 见图 1。

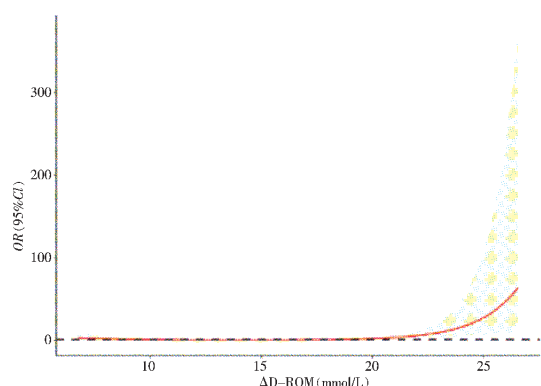


图 1 ΔD-ROM 与老年心衰患者出院 1 年内不良事件风险的 RCS 曲线

Fig. 1 ΔD-ROM and RCS curve of adverse event risk within 1 year after discharge in elderly heart failure patients

3 讨论

2018 年我国报告现有心衰人数约 450 万人, 其住院 30 d 内的死亡率高达 4.1%, 是各种心血管疾病的终末阶段和主要死亡原因^[9]。近期研究表明, 细胞外基质的重构和心肌细胞肌联蛋白的异常表达是导致心衰的重要原因。氧化应激能够直接激活基质金属蛋白酶并抑制蛋白激酶 G, 导致心肌僵硬进而引发心衰^[10-11]。研究发现, 心衰患者体内存在 ROS 生成相关酶的过度表达, 大量的 ROS 引发的线粒体损伤在心衰发生发展中发挥了重要作用^[12]。体外试验表明, ROS 的增多可见于多种类型的心衰中。氧化应激反应主要是因为体内氧化系统和抗氧化系统间的平衡被打破, 导致氧自由基生成增多进而导致组织损伤^[13]。当 ROS 大量产生且体内的抗氧化系统无法快速对其清除时, 大量的 ROS 会直接与体内的大分子物质、DNA 发生作用, 激活相关信号通路, 损伤心肌细胞膜, 导致心肌细胞功能障碍, 引发心衰^[14-15]。目前临床上评价氧化应激状态的指标较多, 但单一的标志物往往无法全面反映机体氧化应激负荷, 且操作较为困难。而 D-ROM 测试则可以通过检测血液中总的过氧化氢含量来评估人体整体的氧化应激水平, 与氧自由基相比, 过氧化氢在人体血液中是相对稳定的, 评估价值更高。

从本研究结果中可以得出以下结论: ①老年心衰患者即使在静息状态下机体也存在较高的氧化应激状态; ②通过心肺运动试验可以初步估计不恰当的运动模式则会增强体内的氧化应激状态, 对于心衰后发生不良事件风险具有一定影响; ③心衰患者在静息状态下的氧化应激状态与预后并无太多关联性, 但运动后的氧化应激状态则与预后不良独立相关。另外, 在超声指标方面, LVEF 也是临床上进行心功能分级的重要指标, 已有多项研究指出, 心

衰患者住院期间心功能越差, 则出院后发生不良事件发生的风险越大, 心功能 IV 级的患者 1 年内全因死亡率可达 50% 左右^[16-18]。以上这些传统的心衰不良预后的预测指标在远期评估中容易受到多种因素的干扰, 评估的特异度不高。在本研究中可以看到, 心肺运动试验测试前后, 传统的氧化应激指标 SOD 和 MDA 并未出现明显的变化, 但是运动前后 D-ROM 水平变化较为明显, 预后不良组运动后 D-ROM 及 ΔD-ROM 水平高于预后良好组。有研究认为, 与运动相关的氧化应激在运动后轻微增加被认为对人体是有利的^[19]。但有研究表明, 心衰患者机体本身就处于氧化应激状态, 无法处理更多的氧自由基, 因此急性运动引起的氧化应激水平增加可能会加重心肌损伤^[20]。虽然许多指南中强调轻度至中度的有氧运动对心衰患者是有益的, 但多数患者对运动量的把握往往存在偏差, 部分患者在有氧锻炼时有一过性的过激运动, 长此以往对于远期预后就会产生不良的影响, 因此需要在科学指导下进行有氧运动^[21-23]。基于本研究的结果, 住院期间, 推荐有条件的医院在病情平稳期间测试患者运动前后的 D-ROM, 这将有助于确定患者最佳的运动强度, 制定个体化运动方案。

本研究的局限性: ①受到样本量限制的因素, 还需增加样本量进一步进行论证; ②在接受心肺运动试验检查时有部分患者受到紧张焦虑情绪的影响, 氧化应激指标的结果可能产生一定的偏倚, 后期需要结合其他检查方式综合验证; ③随访时间较短, 且纳入的多数为稳定后心功能 II、III 级的患者, 对于随访结果可能产生一定影响, 后期还需增大样本量、延长随访时间进一步论证; ④虽然本研究确认了 ΔD-ROM 对心衰患者预后会产生一定的影响, 但无法明确氧化应激产生的途径受到的影响, 且 D-ROM 主要反映的是体内过氧化氢的变化, 虽然相比于其他单个指标具有更好的代表性, 但在评估氧化应激状态时仍需要结合其他氧化应激指标来综合判断。

参考文献

- [1] 李文静, 李树仁, 孙明超, 等. 老年人营养风险指数预测住院慢性心力衰竭患者的预后研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (23): 2955-2961.
Li WJ, Li SR, Sun MC, et al. Prognostic value of geriatric nutritional risk index in patients with chronic heart failure [J]. Chin Gen Pract, 2021, 24 (23): 2955-2961.
- [2] Klimczak - Tomaniak D, Haponiuk - Skwarlińska J, Kuch M, et al. Crosstalk between microRNA and oxidative stress in heart failure: a systematic review [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (23): 15013.

- [3] Milinković I, Polovina M, Simeunović DS, et al. Oxidative stress and inflammation in heart failure: the best is yet to come [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27 (5): 490–493.
- [4] 朱依伊, 孙威, 张玲, 等. 老年住院心力衰竭患者 γ -谷氨酰转肽酶升高与心功能及院内死亡相关性 [J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43 (1): 49–52. Zhu YY, Sun W, Zhang L, et al. Correlation of the Elevated GGT Level with cardiac function and in-hospital death in older inpatients with heart failure [J]. *Int J Geriatr*, 2022, 43 (1): 49–52.
- [5] Nemeč Svete A, Verk B, Čebulj – Kadunc N, et al. Inflammation and its association with oxidative stress in dogs with heart failure [J]. *BMC Vet Res*, 2021, 17 (1): 176.
- [6] Müller M, Bischof C, Kapries T, et al. Right heart failure in mice upon pressure overload is promoted by mitochondrial oxidative stress [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7 (7): 658–677.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会, 中国心胸血管麻醉学会急救与复苏分会. 中国急性心力衰竭急诊临床实践指南 (2017) [J]. *中国急救医学*, 2017, 37 (12): 1063–1074. Emergency Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, Emergency Treatment and Resuscitation Branch of Chinese Society of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. Chinese clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute heart failure in emergency department (2017) [J]. *Chin J Critic Care Med*, 2017, 37 (12): 1063–1074.
- [8] Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2010, 122 (2): 191–225.
- [9] Chi RF, Li L, Wang AL, et al. Enhanced oxidative stress mediates pathological autophagy and necroptosis in cardiac myocytes in pressure overload induced heart failure in rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022, 49 (1): 60–69.
- [10] Rubio CP, Saril A, Kocaturk M, et al. Changes of inflammatory and oxidative stress biomarkers in dogs with different stages of heart failure [J]. *BMC Vet Res*, 2020, 16 (1): 433.
- [11] Farahmand F, Malik A, Sharma A, et al. Role of oxidative stress versus lipids in monocrotaline – induced pulmonary hypertension and right heart failure [J]. *Physiol Rep*, 2021, 9 (22): e15090.
- [12] Yamamura K, Nojiri M, Nishiki K, et al. Serum derivatives of reactive oxygen metabolites are associated with severity of chronic obstructive pulmonary disease and affected by a p53 gene polymorphism [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 1589–1600.
- [13] Pigazzani F, Gorni D, Dyar KA, et al. The prognostic value of derivatives – reactive oxygen metabolites (d-ROMs) for cardiovascular disease events and mortality: a review [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11 (8): 1541.
- [14] Demaison L. Oxidative Stress and obesity – and type 2 diabetes – induced heart failure [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9 (8): 653.
- [15] Toyoda S, Haruyama A, Inami S, et al. Effects of carvedilol vs bisoprolol on inflammation and oxidative stress in patients with chronic heart failure [J]. *J Cardiol*, 2020, 75 (2): 140–147.
- [16] 曹雅茹, 姜苏蓉, 王璎瑛, 等. 老年射血分数保留心力衰竭病人超声心动图相关参数的研究分析 [J]. *实用老年医学*, 2021, 35 (10): 1049–1053. Cao YR, Jiang SR, Wang YY, et al. Analysis of echocardiography parameters in elderly patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Pract Geriatr*, 2021, 35 (10): 1049–1053.
- [17] Koniari I, Velissaris D, Kounis NG, et al. Anti-diabetic therapy, heart failure and oxidative stress: an update [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (16): 4660.
- [18] Xu X, Jin K, Bais AS, et al. Uncompensated mitochondrial oxidative stress underlies heart failure in an iPSC – derived model of congenital heart disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29 (5): 840–855. e7.
- [19] Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, et al. Exercise – induced oxidative stress: Friend or foe [J]. *J Sport Health Sci*, 2020, 9 (5): 415–425.
- [20] Cortassa S, Juhaszova M, Aon MA, et al. Mitochondrial Ca^{2+} , redox environment and ROS emission in heart failure: two sides of the same coin [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 151: 113–125.
- [21] Gào X, Wilsgaard T, Jansen EH, et al. Pre – diagnostic derivatives of reactive oxygen metabolites and the occurrence of lung, colorectal, breast and prostate cancer: an individual participant data meta – analysis of two large population – based studies [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145 (1): 49–57.
- [22] Kim CG, Lee JS. Effect of startup circuit exercise on derivatives reactive oxygen metabolites, biological antioxidant potential levels and physical fitness of adolescents boys with intellectual disabilities [J]. *J Exerc Rehabil*, 2016, 12 (5): 483–488.
- [23] Kamezaki F, Yamashita K, Kubara T, et al. Derivatives of reactive oxygen metabolites correlates with high – sensitivity C – reactive protein [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15 (4): 206–212.