

心肺运动试验在评估慢性阻塞性肺疾病表型中的应用

刘欣泉^{1,2,3,4*}, 姜英松^{1,2,3,5#}

¹重庆医科大学, 重庆

²中国科学院重庆绿色智能技术研究院, 重庆

³中国科学院大学重庆学院, 重庆

⁴重庆市人民医院呼吸与危重症医学科, 重庆

⁵重庆市人民医院肾内科, 重庆

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年2月11日; 发布日期: 2024年2月18日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的以持续呼吸道症状和气流受限为特征的异质性疾病, COPD在临床症状、影像学表现、治疗反应、生理功能等方面存在着异质性。识别出具有临床意义的表型, 对于COPD的病情评估以及个体化治疗至关重要。运动受限和呼吸困难在COPD患者中广泛存在, 心肺运动试验可以帮助我们分析COPD患者运动受限的原因、评估心肺健康以及评估疾病预后, 本文主要阐述COPD分型的重要性以及近些年心肺运动试验在评估COPD表型中的应用。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 心肺运动试验, 表型, 运动受限

Application of Cardiopulmonary Exercise Testing in Evaluating the Phenotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Xinquan Liu^{1,2,3,4*}, Yingsong Jiang^{1,2,3,5#}

¹Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Institute of Green and Intelligent Technology, Chinese Academy of Sciences, Chongqing

³Chongqing School, University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing

*第一作者。

#通讯作者。

⁴Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chongqing General Hospital, Chongqing

⁵Department of Nephrology, Chongqing General Hospital, Chongqing

Received: Jan. 18th, 2024; accepted: Feb. 11th, 2024; published: Feb. 18th, 2024

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common and heterogeneous disease characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation, with heterogeneity in clinical symptoms, imaging findings, therapeutic response, and physiological function. The identification of clinically significant phenotypes is essential for the assessment and individualized treatment of COPD. Exercise limitations and dyspnea are widespread in patients with COPD. Cardiopulmonary exercise testing can help us analyze the causes of Exercise limitations in patients with COPD, stratify cardiorespiratory fitness and assess the prognosis of the disease. This article mainly describes the importance of COPD classification and the application of cardiopulmonary exercise testing in evaluating COPD phenotype in recent years.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Cardiopulmonary Exercise Testing, Phenotype, Exercise Limitation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 慢性阻塞性肺疾病异质性的存在

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的、可以预防和治疗的疾病, 该疾病的主要特征是持续的呼吸道症状和气流受限。COPD 是一种异质性和多系统的疾病, 其发病率和死亡率呈进行性增加[1]。在过去的 20 年里, 我们对 COPD 的认识逐渐从以气流受限为中心的观点, 到 COPD 是一种复杂和异质性的疾病。复杂性意味着 COPD 有许多肺内和肺外组成部分, 它们在时间上动态相互作用。异质性则表明并非所有这些组成部分在任何给定的时间点都存在于所有个体中[2]。

COPD 的异质性主要表现在不同的肺内和肺外表现、肺功能发展轨迹以及组织病理学改变等[3]。不同的肺内和肺外表现体现在呼吸系统症状的差异、由该疾病引起的全身后果范围和常见的并发症的不同, 劳力性呼吸困难和慢性咳嗽在 COPD 患者中广泛存在并被大量研究[4], 但是哪些症状以及何种程度的呼吸系统症状才能被判定为病理状态仍是不清楚的。COPD 患者是否存在肺动脉高压及其严重程度也是高度可变的。在一项研究中[5], 计算机断层扫描(computed tomography, CT)和临床特征被用来识别气道重塑和肺气肿, 这些气道重塑和肺气肿均与 COPD 相关的肺动脉高压有关, 数据显示 34%~57% 的患者存在肺动脉高压, 在有肺动脉高压和没有肺动脉高压的 COPD 患者之间没有年龄、呼吸困难程度、肺气肿严重程度和肺功能测量的差异。在肺功能发展轨迹方面, 人的生命中有不同的肺功能发展轨迹, 不止一种轨迹可能导致 COPD, 迄今为止, 流行病学证据表明, 生命过程中的大多数肺功能变化可分为六个主要轨迹[6]: 长期高水平肺功能, 平均水平肺功能, 低于平均但稳定的肺功能, 长期低水平肺功能, 生命早期低于平均水平随后加速下降, 生命早期低水平随后加速生长和平均水平下降。认识这些轨迹, 并认识到

并非所有的 COPD 患者都是在肺功能加速下降的基础上发展起来的, 有助于确定新的预防和治疗方法。COPD 组织病理的异质性表现在气道重塑程度的广泛差异上, 包括平滑肌改变和纤维化、肺气肿中可见气腔的扩大、炎症和血管改变。气道重塑的特征包括弹性纤维的部分面积, 以及上皮变化程度的差异, 如杯状细胞化生和鳞状上皮化生[7]。

随着医学技术的进步, 我们对于 COPD 的危险因素及病理生理过程都有了新的认识, 但是目前临床医生对于 COPD 的诊断仍依赖于高危人群在肺功能检查中存在不完全可逆的气流受限[8]。这些诊断标准的缺点在于它们不能反映 COPD 中可以观察到的不同组织病理学改变, 它们不能整合肺内复杂的病理学改变, 没有去定义不同的气道炎症模式, 它们同样没有去定义那些可以通过影像学检查或其他检查识别的不同生理变化及结构差异[9]。2023 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)提出基于症状、气流受限程度、恶化风险和合并症的综合评分来评估 COPD 的类别。

2. 慢性阻塞性肺疾病表型概念的提出

COPD 是由基因因素和环境因素在个体生命周期中发生的相互作用导致的[10], 表型是指基因与环境相互作用所产生的任何可观察到的特征。识别 COPD 的关键因素, 并将其分组为临床上有意义和有用的表型, 可以更有效地指导治疗, 医学表型的最终目标是能够识别具有独特预后或治疗特征的患者群体。Han 等人提出 COPD 表型概念为描述 COPD 患者个体之间差异的单一疾病属性或疾病属性组合, 这些疾病属性与临床有意义的结果(症状、病情加重、治疗反应、疾病进展率或死亡率)相关[11]。COPD 表型分型的目标是能够根据预后和治疗反应将患者分成不同的亚组, 以便选择优化患者临床结果的治疗方案[12]。一种基于表型的 COPD 治疗方法可能会带来个性化的药物治疗方案、更好的患者结果和成本节约。对 COPD 患者进行多层次的表型鉴定将提高我们对疾病的认识, 优化疾病管理, 提升患者的生活质量[13]。例如, 磷酸二酯酶-4 抑制剂(罗氟司特)用于慢性支气管炎患者时, 有助于改善病情加重的可能性[14]。

COPD 在临床症状、影像学表现、生理功能、血液检查结果、基因水平、蛋白表型、病理分型等方面都存在显著的异质性。因此, 对于 COPD 的分型可以从不同水平进行思考, 例如基因水平、蛋白-细胞水平、组织-器官水平、个体水平[9]。在基因水平上, 最典型的例子是 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症, 在一项关于肺功能的 GWAS (genome-wide association studies) 的荟萃分析中, 确定了 8 个和第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)与用力肺活量(forced vital capacity, FVC)比值相关的基因位点, 包括 GPR126 (编码参与细胞粘附和信号传递的 G 蛋白偶联受体的基因)、AGERPPT2 (编码 RAGE 的基因)和 HTR4 (编码 5-羟色胺受体 4 的基因) [15]。在细胞-组织水平上, 例如通过痰液分析来判断呼吸道炎症的类型, 可以确定由细胞类型或炎症介质定义的表型[16]。在器官水平上, 可以根据患者的肺功能或影像学表现进行表型划分, 例如通过胸部 CT 表现, 我们可以将 COPD 患者分为以气道为主的表型和肺气肿为主的表型[17], 目前许多大型研究都在探索这些表型, 寻找可以代表 COPD 表型的生物学标志[9]。在患者个体水平上, 基于临床症状, 例如呼吸困难程度、慢性咳嗽伴咳痰等症状来对患者进行分型[18] [19]。此外, DaianaStolz 等人根据疾病的危险因素将 COPD 分为五种类型, 即遗传因素、早期生命事件、呼吸道感染、吸烟与环境烟草烟雾、环境污染暴露, 这些类型捕获了 COPD 病因的变化, 并反过来与驱动病理生理学的潜在分子内型联系在一起[3]。

3. 心肺运动试验对慢性阻塞性肺疾病分型的重要意义

3.1. COPD 患者的病理生理特点

从个体水平上来看, COPD 患者中普遍存在劳力性呼吸困难和运动受限, 这些症状与不良健康状况及死亡率增加相关[20]。在 COPD 患者中, 运动受限通常被归因于呼气流量受限所导致的肺容量异常增

加。在静态或动态肺过度膨胀的患者中, 运动时吸气末肺容量增加到接近肺总量, 正常潮气量扩张受到机械限制[21], 更大的肺容量和更快的呼吸频率与呼吸机械做功增加相关, 进一步增加吸气神经驱动, 而每分钟通气量增加的效率降低, 由此产生的不平衡最终导致呼吸困难的感觉、早期运动停止和峰值耗氧量降低[22]。COPD 患者主要受到呼吸系统的限制, 但是大量证据表明, 氧气级联中所有系统都可能是机体无法满足代谢需求的原因[23] [24]。因此, 我们需要综合性地去分析 COPD 患者的这些生理过程。心肺运动试验(Cardiopulmonary exercise testing, CPET)是量化 COPD 患者运动耐受性和评估呼吸困难和运动受限的病理生理机制的理想方法[25]。CPET 能对患者生理反应进行综合评估, 有助于区分具有独特疾病特征的患者亚群。目前基于心肺运动试验的 COPD 临床研究有一定的进展, 下文主要简介心肺运动试验并阐述近些年以心肺运动试验为基础对 COPD 表型的研究。

3.2. CPET 简介及重要参数

心肺运动试验是一种最大限度的运动试验, 伴随着气体交换分析, CPET 提供了对运动和心肺健康生理反应的全面综合评估。CPET 可以直接无创性测定静息和运动时的分钟通气量、心率和呼出气体分析(摄氧量和二氧化碳排出量), 可提供关于肺通气、肺换气、心血管和骨骼肌相互作用的准确、可重复的数据, 并能够确定其与正常情况的偏差[26]。CPET 的主要参数包括: 1) 与运动耐量相关的指标, 例如峰值摄氧量(peak oxygen uptake, peakVO₂)、二氧化碳排出量(carbon dioxide output, VCO₂)、无氧阈(anaerobic threshold, AT)、最大氧脉搏(peakVO₂/HR)、呼吸商(respiratory quotient, RQ)、呼吸交换比(respiratory exchange ratio, RER); 2) 与心血管功能相关的指标, 例如运动时的心率(heart rate, HR)、血压、心电图的变化; 3) 与肺通气功能相关的指标, 例如呼吸储备(breathing reserve, BR)、最大自主通气量(maximal voluntary ventilation, MVV)、潮气量(tidal volume, V_T)、呼吸频率(breath frequency, Bf)、分钟通气量(minute ventilation, V_E)、运动振荡通气(exercise oscillatory ventilation, EO_V); 4) 与气体交换相关的指标, 例如氧气通气当量(V_E/VO₂)、二氧化碳通气当量(V_E/VCO₂)、生理无效腔/潮气量(V_D/V_T)、潮气末二氧化碳分压(partial pressure of end-tidal carbon dioxide, P_{ET}CO₂) [27]。通过分析 CPET 中这些重要指标, 我们可以评估 COPD 患者运动过程中肺通气、肺换气、能量代谢以及血液动力学变化[21]。心肺运动试验的临床应用主要包括运动能力的客观评估、运动受限原因的诊断、评估心肺疾病的严重程度、评估疾病预后、监测疾病进展、监测医疗干预措施效果[28]。

3.3. CPET 在评估 COPD 表型中的应用

心肺运动试验通常被认为是评估肺部疾病和心脏疾病患者运动受限原因的金标准, 其依据是系统故障通常发生在相应系统(如肌肉 - 能量、心血管或肺)处于应激状态时[21]。JinelleGelinias 等人根据 CPET 过程中测量的呼吸储备(V_{Epeak}/MVC)和心率储备(HR_{peak}占预计值百分比)将 COPD 患者运动受限类型分为通气表型、心血管表型和联合表型, 不同运动受限表型在 CPET 过程中所表现出的生理性运动反应不同, 包括肺容积变化、心血管系统变化、代谢变化等。例如, 与其他两种表型相比, 心血管表型患者在整个运动中的静态肺过度膨胀较小, 深吸气量(Inspiratory Capacity, IC)较大。与通气表型相比, 心血管表型患者 peakVO₂ 和最大工作负荷(maximum workload, W_{max})也更高。这些不同的生理性反应仅通过气流受限的严重程度来解释是不足的。通过识别患者特有的运动受限表型, 医生可以针对每个患者的运动限制开出更合适的运动处方, 进一步实现个性化治疗, 更多的患者可能获得重要的生理适应和临床结果的改善, 从而提高 COPD 患者的肺康复疗效[29]。

心肺运动试验可以全面地评估患者运动过程中的血流动力学、呼吸系统、肌肉系统和代谢系统变化, 因此, 我们可以通过 CPET 评估患者的心肺功能。Weber [30]提出依据 CPET 中测量的 peakVO₂ 将心肺功

能分为4级,即Weber A级: $\text{peakVO}_2 > 20 \text{ ml/min/kg}$; Weber B级: peakVO_2 介于 $16\sim 20 \text{ ml/min/kg}$; Weber C级: peakVO_2 介于 $10\sim 16 \text{ ml/min/kg}$; Weber D级: $\text{peakVO}_2 < 10 \text{ ml/min/kg}$ 。虽然该分类常被应用于心脏疾病患者,但其在评估肺部疾病患者的运动能力、疾病严重程度、临床状态和预后等方面仍具有实用价值。最近的研究表明,在COPD患者中,与其他等级的患者相比,Weber D级的患者在CPET中心肺功能表现较差,主要体现在 peakVO_2 、 V_E 、氧脉搏、 V_E/V_{CO_2} 斜率、 HR_{peak} 、氧饱和度等指标方面,这些差异反应了Weber D患者的心脏、肺和骨骼肌系统的生理功能恶化,提示该组患者预后较差。并且仅考虑Weber C和Weber D时,MVV、FEV₁、症状和身体质量指数能够更加准确地预测 peakVO_2 ,这样可以通过更简单和更低成本的测试来识别有风险的患者,也可以为基于运动的肺康复项目提供帮助[31]。

4. 总结

目前COPD已经被广泛认为是一种异质性和复杂性的疾病,其在临床表现、影像学表现、生理功能、基因水平等方面都存在着显著的异质性。在对COPD患者病情的评估中,识别出可能与治疗方案选择相关的独特疾病表型至关重要,这些表型需要与临床上有意义的结果相关。心肺运动试验可以帮助我们识别COPD患者中不同的运动受限类型,分析运动受限的原因,评估COPD患者不同的心肺功能等级,从而识别出特定疾病特征的患者亚群,为肺康复等治疗方案提供帮助。未来仍需更多的临床研究聚焦于心肺运动试验对COPD表型的评估,为COPD的个性化治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Corlateanu, A., Mendez, Y., Wang, Y., *et al.* (2020) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Phenotypes: A State-of-the-Art. *Pulmonology*, **26**, 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.10.006>
- [2] Agusti, A. (2014) The Path to Personalised Medicine in COPD. *Thorax*, **69**, 857-864. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205507>
- [3] Stolz, D., Mkorombindo, T., Schumann, D.M., *et al.* (2022) Towards the Elimination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Lancet Commission. *Lancet*, **400**, 921-972. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01273-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01273-9)
- [4] Jones, P., Miravittles, M., Van Der Molen, T., *et al.* (2012) Beyond FEV₁ in COPD: A Review of Patient-Reported Outcomes and Their Measurement. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **7**, 697-709. <https://doi.org/10.2147/COPD.S32675>
- [5] Dournes, G., Laurent, F., Coste, F., *et al.* (2015) Computed Tomographic Measurement of Airway Remodeling and Emphysema in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Correlation with Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **191**, 63-70. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1423OC>
- [6] Bui, D.S., Lodge, C.J., Burgess, J.A., *et al.* (2018) Childhood Predictors of Lung Function Trajectories and Future COPD Risk: A Prospective Cohort Study from the First to the Sixth Decade of Life. *The Lancet Respiratory Medicine*, **6**, 535-544. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30100-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30100-0)
- [7] Karakioulaki, M., Papakonstantinou, E. and Stolz, D. (2020) Extracellular Matrix Remodelling in COPD. *European Respiratory Review*, **29**, Article ID: 190124. <https://doi.org/10.1183/16000617.0124-2019>
- [8] Mkorombindo, T. and Dransfield, M.T. (2022) Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pathophysiologic Process or an Opinion Term? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **28**, 109-114. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000854>
- [9] Barker, B.L. and Brightling, C.E. (2013) Phenotyping the Heterogeneity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Science*, **124**, 371-387. <https://doi.org/10.1042/CS20120340>
- [10] Agustí, A., MelÉN, E., Demeo, D.L., *et al.* (2022) Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Understanding the Contributions of Gene-Environment Interactions across the Lifespan. *The Lancet Respiratory Medicine*, **10**, 512-524. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00555-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00555-5)
- [11] Han, M.K., Agusti, A., Calverley, P.M., *et al.* (2010) Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: The Future of COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **182**, 598-604. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1843CC>
- [12] Lange, P., Halpin, D.M., O'donnell, D.E., *et al.* (2016) Diagnosis, Assessment, and Phenotyping of COPD: Beyond FEV₁. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 3-12.

- <https://doi.org/10.2147/COPD.S85976>
- [13] Yousof, A., Mcauley, H., Elneima, O. and Brightling, C.E. (2021) The Different Phenotypes of COPD. *British Medical Bulletin*, **137**, 82-97. <https://doi.org/10.1093/bmb/daa043>
- [14] Chong, J., Leung, B. and Poole, P. (2017) Phosphodiesterase 4 Inhibitors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **9**, CD002309. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002309.pub5>
- [15] Hancock, D.B., Eijgelsheim, M., Wilk, J.B., *et al.* (2010) Meta-Analyses of Genome-Wide Association Studies Identify Multiple Loci Associated with Pulmonary Function. *Nature Genetics*, **42**, 45-52. <https://doi.org/10.1038/ng.500>
- [16] Wen, X., Deng, Z., Peng, J., *et al.* (2023) Characteristics of Inflammatory Phenotypes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross-Sectional Study. *BMJ Open Respiratory Research*, **10**, e001454. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001454>
- [17] Park, J., Hobbs, B.D., Crapo, J.D., *et al.* (2020) Subtyping COPD by Using Visual and Quantitative CT Imaging Features. *Chest*, **157**, 47-60. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.015>
- [18] Kim, V. and Criner, G.J. (2013) Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **187**, 228-237. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1843CI>
- [19] Bao, H., Jia, G., Cong, S., *et al.* (2021) Phenotype and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients in General Population in China: A Nationally Cross-Sectional Study. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, **31**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1038/s41533-021-00243-x>
- [20] Phillips, D.B., Elbehairy, A.F., James, M.D., *et al.* (2022) Impaired Ventilatory Efficiency, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the CanCOLd Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **205**, 1391-1402. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2171OC>
- [21] Boutou, A.K., Zafeiridis, A., Pitsiou, G., *et al.* (2020) Cardiopulmonary Exercise Testing in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Update on Its Clinical Value and Applications. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, **40**, 197-206. <https://doi.org/10.1111/cpf.12627>
- [22] James, M.D., Milne, K.M., Phillips, D.B., *et al.* (2020) Dyspnea and Exercise Limitation in Mild COPD: The Value of CPET. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article 442. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00442>
- [23] Broxterman, R.M., Hoff, J., Wagner, P.D., *et al.* (2020) Determinants of the Diminished Exercise Capacity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Looking Beyond the Lungs. *The Journal of Physiology*, **598**, 599-610. <https://doi.org/10.1113/JP279135>
- [24] Maltais, F., Leblanc, P., Whittom, F., *et al.* (2000) Oxidative Enzyme Activities of the Vastus Lateralis Muscle and the Functional Status in Patients with COPD. *Thorax*, **55**, 848-853. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.10.848>
- [25] Stickland, M.K., Neder, J.A., Guenette, J.A., *et al.* (2022) Using Cardiopulmonary Exercise Testing to Understand Dyspnea and Exercise Intolerance in Respiratory Disease. *Chest*, **161**, 1505-1516. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.021>
- [26] Glaab, T. and Taube, C. (2022) Practical Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. *Respiratory Research*, **23**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01895-6>
- [27] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 心肺运动试验临床规范应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(10): 973-986.
- [28] Palange, P., Ward, S.A., Carlsen, K.H., *et al.* (2007) Recommendations on the Use of Exercise Testing in Clinical Practice. *European Respiratory Journal*, **29**, 185-209. <https://doi.org/10.1183/09031936.00046906>
- [29] Gelinaz, J., Harper, M., Sasso, J., *et al.* (2022) Phenotyping Cardiopulmonary Exercise Limitations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 816586. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.816586>
- [30] Weber, K.T. and Janicki, J.S. (1985) Cardiopulmonary Exercise Testing for Evaluation of Chronic Cardiac Failure. *Am The American Journal of Cardiology*, **55**, 22A-31A. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90792-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90792-1)
- [31] Caruso, F.R., Goulart, C.D.L., Bonjorno Jr., J.C., *et al.* (2023) Predictors of Cardiopulmonary Exercise Testing in COPD Patients according to the Weber Classification. *Heart & Lung*, **62**, 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2023.06.022>