

心肺适能与心脑血管疾病发病关系的Meta分析

郑云枝¹, 侯灿灿², 曹锦程², 崔总文³, 王茂⁴, 崔俊鹏⁵

1. 许昌市魏都区疾病预防控制中心慢性病防治科, 河南 许昌 461000; 2. 许昌市疾病预防控制中心, 河南 许昌 461000;
3. 巩义市人民医院, 河南 巩义 451200; 4. 淅川县人民医院, 河南 淅川 474450; 5. 开封市结核病防治所, 河南 开封 475000

摘要: **目的** 系统分析心肺适能 (CRF) 与心脑血管疾病发病的剂量-反应关系。**方法** 检索中国知网、万方数据、维普中文科技期刊数据库和PubMed等中英文期刊数据库, 收集建库至2021年5月关于CRF与心脑血管疾病关系研究的文献进行Meta分析; 采用随机效应模型评估合并风险, 采用限制性立方样条模型评估剂量-反应关系; 采用亚组分析评估异质性来源; 采用剪补法检验结果的稳定性; 采用漏斗图评估发表偏倚。**结果** 检索相关文献37 280篇, 最终纳入符合条件的23篇, 样本量共2 605 622人, 其中22篇为高质量文献。Meta分析结果显示: CRF最高组合并的心脑血管疾病发病风险较最低组下降42% ($OR=0.58$, $95\%CI: 0.52 \sim 0.65$); CRF每上升1代谢当量 (MET), 合并的心脑血管疾病发病风险下降10% ($OR=0.90$, $95\%CI: 0.88 \sim 0.92$); CRF与心脑血管疾病发病之间存在负线性相关关系 ($P=0.396$)。亚组分析结果显示性别、样本量和地区可能是异质性来源。敏感性分析显示结果稳定。**结论** CRF与心脑血管疾病存在负线性相关关系, 提高CRF可降低心脑血管疾病发病风险。

关键词: 心肺适能; 心脑血管疾病; 剂量-反应关系; Meta分析

中图分类号: R54 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2022) 03-0282-08

Association between cardiorespiratory fitness and the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases: a meta-analysis

ZHENG Yunzhi¹, HOU Cancan², CAO Jincheng², CUI Zongwen³, WANG Mao⁴, CUI Junpeng⁵

1. Department of Chronic Disease Control and Prevention, Weidu Center for Disease Control and Prevention, Xuchang,

Henan 461000, China; 2. Xuchang Center for Disease Control and Prevention, Xuchang, Henan 461000, China;

3. Gongyi People's Hospital, Gongyi, Henan 451200, China; 4. Xichuan County People's Hospital, Xichuan, Henan 474450,

China; 5. Kaifeng Tuberculosis Prevention and Control Institute, Kaifeng, Henan 475000, China

Abstract: Objective To examine the dose-response association between cardiorespiratory fitness (CRF) and the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases. **Methods** A joint search was performed in Chinese and English electronic databases, including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, Embase and Web of Science, to retrieve publications reporting the correlation between CRF and the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases until May, 2021. The pooled risk was estimated using the random effects model, and the dose-response association was evaluated using restricted cubic splines. The source of heterogeneity was assessed by subgroup analysis, and the stability of the results was tested by the trim-and-fill method, while the publication bias was assessed using funnel plots. **Results** Totally 37 280 literatures were identified, and 23 eligible studies were finally included in the analysis, which covered 2 605 622 subjects. There were 22 publications identified as high-quality. Meta-analysis revealed that the pooled risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases reduced by 42% in the highest CRF group relative to the lowest CRF group ($OR=0.58$, $95\%CI: 0.52-0.65$), and a one metabolic equivalent (MET) increase in CRF caused a 10% reduction in the pooled risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases ($OR=0.90$, $95\%CI: 0.88-$

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.03.014

作者简介: 郑云枝, 本科, 副主任医师, 主要从事慢性病预防控制工作

通信作者: 郑云枝, E-mail: xcwd000@163.com

0.92). There was a negative linear correlation between CRF and the incidence of cardiovascular and cerebrovascular diseases ($P=0.396$). Subgroup analysis identified gender, sample size and study regions as possible sources of heterogeneity, and sensitivity analysis showed that the study results were stable. **Conclusions** There is a negative linear correlation between CRF and the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases, and an increase in CRF may reduce the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Keywords: cardiorespiratory fitness; cardiovascular and cerebrovascular diseases; dose-response association; meta-analysis

心脑血管疾病是严重危害人类健康的疾病之一, 防制心脑血管疾病迫在眉睫。心肺适能 (cardiorespiratory fitness, CRF) 可以量化机体输送氧气到线粒体进行代谢的综合能力, 与众多系统的综合功能直接相关^[1]。美国心脏病协会将 CRF 作为反映身体健康状况的重要体征, 推荐临床定期检测^[2]。CRF 可以通过直接测量最大耗氧量获得, 也可以通过在跑步机/循环跑步机上达到的峰值工作速率或非运动算法估计; 前者更客观和精确, 但后者更常见、更易获得, 特别是在大样本人群流行病学研究中。研究表明, CRF 的降低可能与心脑血管疾病的发病风险升高有关^[3]。然而, 多数研究结局局限于某一种心脑血管疾病, CRF 与多种心脑血管疾病综合分析的研究较少。本研究采用 Meta 分析方法综合评价 CRF 与心脑血管疾病发病之间的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索 系统检索中国知网、万方数据、维普资讯中文期刊服务平台、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase 和 Web of Science 等中英文期刊数据库, 检索建库至 2021 年 5 月, 有关 CRF 和心脑血管疾病的相关文献, 并辅助采用文献追溯法。中文检索词为“心肺适能”“运动耐力”“体适能”“氧耗量”“运动实验”“心肺运动实验”“心血管疾病”“心脑血管疾病”“脑卒中”“中风”“冠心病”“心力衰竭”“心肌梗死”“脑血管疾病”“队列”“前瞻性研究”“随访”。英文数据库检索采用主题词和自由词相结合, 检索词为“cardiorespiratory fitness”“exercise tolerance”“fitness”“physical fitness”“oxygen consumption”“exercise capacity”“exercise test”“exercise tests”“exercise testing”“maximal treadmill test”“cardiovascular diseases”“CVD”“coronary disease”“coronary artery disease”“coronary heart disease”“CHD”“ischemic heart disease”“ischaemic heart disease”“stroke”“cerebrovascular disease”“cerebrovascular disorders”“heart disease”“myocardial infarction”“MI”“heart failure”“cerebral vascular

accident”“CVA”“cardiovascular”“coronary”“myocardial”“cohort studies”“follow-up”“longitudinal”“cohort”“prospective”。

1.2 文献纳入和排除标准 纳入标准: 研究类型为队列研究; 研究对象为健康人群; 研究指标为 CRF 与心脑血管疾病发病率的关系; 报告了 HR (OR、RR) 值及其 95%CI, 或可通过计算得到这些数据。排除标准: 重复文献; 非队列研究的文献; 综述类文献或会议论文; 无法获取全文的文献; 未调整潜在混杂因素的研究。

1.3 文献筛选和数据提取 由 2 名研究人员独立筛选文献、数据提取和质量评价。最终结果由第 3 名研究人员独立核对, 有不同意见通过集体讨论达成一致。提取文献数据包括第一作者、发表年份、研究地区、研究对象性别、纳入分析的样本量、平均随访时间、CRF 测量方式、研究结局、CRF 与心脑血管疾病关系的效应指标及调整的混杂因素。

1.4 文献质量评价 采用纽卡斯尔-渥太华量表^[4]评价纳入文献质量。该量表主要从研究人群的选择、组间的可比性和结果评价 3 个方面, 共 9 分, 0~3 分为低质量研究, 4~6 分为中等质量研究, 7~9 分为高质量研究。

1.5 统计分析 采用 Stata 14.0 软件统计分析。采用 OR 值及其 95%CI 为效应指标。采用 Q 检验和 I^2 检验分析异质性, 若 $P \leq 0.100$, $I^2 > 50.00\%$, 存在异质性, 采用随机效应模型进行数据合并, 采用随机效应模型矩法 (method of moments, MM)^[5] 估计异质性大小; 反之, 则采用固定效应模型。按性别、年龄、地区和样本量大小进行亚组分析, 评估异质性来源。采用剪补法检验结果的稳定性。采用漏斗图分析发表偏倚。剂量-反应 Meta 分析根据 GREENLAND 等^[6]提出的理论, 将少数未以最低剂量组为参照组的原始研究转换为以最低剂量组为参照组。采用限制性立方样条模型 (25%、50% 和 75% 百分位数的节点) 和广义最小二乘估计法构建 CRF 与健康人群心脑血管疾病发病的剂量-反应非线性模型。采用 Wald 检验进行非线性检验, 若 $P < 0.05$ 则认为两者存在非线性剂量-反应关系, 若 $P > 0.05$ 则认为两者存在

线性剂量-反应关系。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况 检索相关文献 37 280 篇，最终纳入分析 23 篇（47 项研究）^[7-29]，筛选流程见图 1。高质量文献 22 篇，中等质量文献 1 篇（文献 [10]）。共纳入研究对象 2 605 622 人，文献基本情况见表 1。

2.2 Meta 分析结果 纳入文献 23 篇，研究间存在异质性 ($I^2=95.6\%$, $P<0.001$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析。与 CRF 值最低组（所有研究的 CRF 最低值组的合并值）比较，最高组（所有研究的 CRF 最高值组的合并值）合并的心脑血管疾病发生风险 ($OR=0.58$, $95\%CI: 0.52 \sim 0.65$, $P<0.001$) 显著降低。

2.3 剂量-反应关系 纳入文献 18 篇^[8, 10-18, 20-23, 25-28]，研究间存在异质性 ($I^2=94.1\%$, $P<0.001$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析。CRF 每上升 1 代谢当量 (metabolic equivalent, MET)，合并的心脑血管疾病发生风险下降 10% ($OR=0.90$, $95\%CI: 0.88 \sim 0.92$, $P<0.001$)。CRF 与心脑血管疾病发病存在负线性相关关系 ($P=0.916$)，随着 CRF 升高，心脑血管疾病的发病风险降低。见图 2。

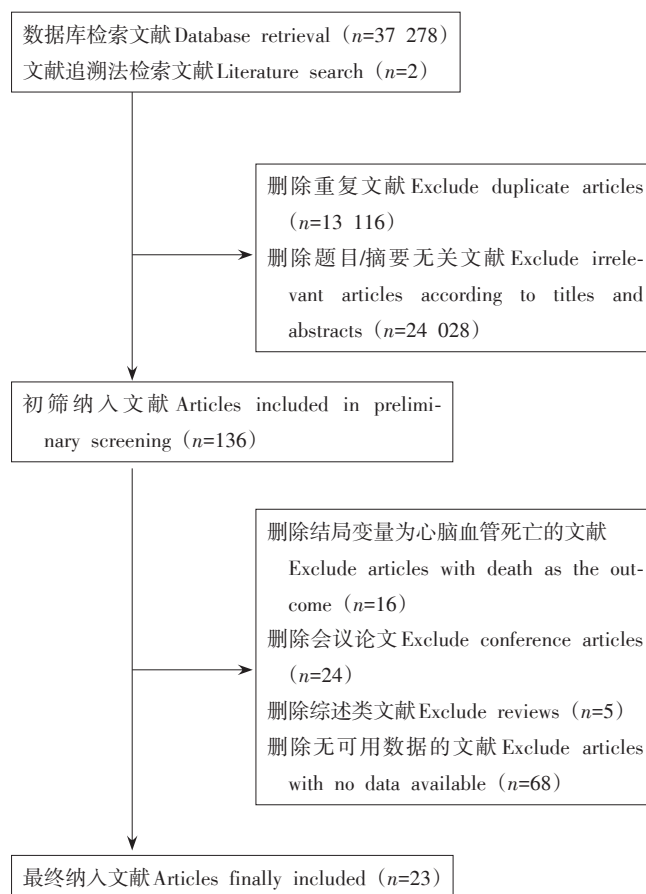


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Flow chart of study selection

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of the included studies

第一作者	发表年份	国家	性别	平均年龄/岁	分析样本量	平均随访时间/年	CRF 测量方法	结局	OR 值 (95%CI)
LAKKA ^[7]	1994	芬兰	男	52	1 166	4.9	a	心肌梗死	0.26 (0.10 ~ 0.68)
KURL ^[8]	2003	芬兰	男	52.8	2 011	11	a	脑卒中	0.43 (0.23 ~ 0.81)
MILLER ^[9]	2005	特立尼达和多巴哥共和国	男	52.1	578	7.3	b	非致命性心血管疾病	0.41 (0.20 ~ 0.83)
								致命性心血管疾病	0.46 (0.20 ~ 1.06)
								非致命性心肌梗死	0.39 (0.08 ~ 2.03)
								致命性心肌梗死	0.36 (0.10 ~ 1.37)
SUI ^[10]	2007	美国	男	44.4	20 728	10	c	心血管疾病	0.75 (0.64 ~ 0.87)
			女	44.6	5 750				0.78 (0.49 ~ 1.23)
HOOKEE ^[11]	2008	美国	男	43.7	46 405	18	c	脑卒中	0.62 (0.43 ~ 0.90)
			女	42.9	15 282				0.56 (0.26 ~ 1.21)
LEE ^[12]	2014	芬兰	男	52.4	1 873	20.4	d	心力衰竭	1.01 (0.49 ~ 2.07)
EREZ ^[13]	2015	以色列	男女	48	15 595	5.5	e	心血管疾病	0.66 (0.48 ~ 0.91)
PANDEY ^[14]	2016	美国	男女	49.5	129 436	6.53	c	脑卒中	0.63 (0.51 ~ 0.79)
KUPSKY ^[15]	2017	美国	男	55	66 329	6.8	e	心力衰竭	0.19 (0.14 ~ 0.29)
PANDEY ^[16]	2016	美国	男	>65	19 485	4.2	c	心力衰竭	0.91 (0.84 ~ 0.98)
KOKKINOS ^[17]	2016	美国	男	58.2	19 785	11.3	a	心力衰竭	0.35 (0.30 ~ 0.42)

表 1 (续) Table 1 (continued)

第一作者	发表年份	国家	性别	平均年龄/岁	分析样本量	平均随访时间/年	CRF测量方法	结局	OR值 (95%CI)
LINDGREN ^[18]	2017	瑞典	男	18.3	1 226 623	29	a	心力衰竭	0.52 (0.47 ~ 0.57)
KHAN ^[19]	2016	芬兰	男	53.1	2 089	19.1	a	心肌梗死	0.91 (0.86 ~ 0.96)
MYERS ^[20]	2017	美国	男	58.3	21 080	12.3	e	心力衰竭	0.25 (0.21 ~ 0.31)
KHAN ^[21]	2018	芬兰	男	50.1	42 682	14.3	a	心力衰竭	0.53 (0.22 ~ 1.24)
								心房纤颤	1.01 (0.53 ~ 1.93)
FARDMAN ^[22]	2020	以色列	男女	49	15 445	8	e	心血管疾病	0.42 (0.35 ~ 0.51)
RADFORD ^[23]	2018	美国	男	70	8 425	8.4	c	心血管疾病	0.89 (0.83 ~ 0.95)
								冠状动脉疾病	0.86 (0.78 ~ 0.94)
TIKKANEN ^[24]	2018	英国	男女	56.5	502 635	6.1	a	心血管疾病	0.75 (0.68 ~ 0.84)
								冠心病	0.61 (0.55 ~ 0.67)
								心房纤颤	0.68 (0.64 ~ 0.73)
								缺血性脑卒中	0.71 (0.57 ~ 0.89)
								出血性脑卒中	0.96 (0.68 ~ 1.37)
								心力衰竭	0.58 (0.49 ~ 0.68)
SHIGDEL ^[25]	2019	挪威	男女	56.5	26 163	13	f	急性心肌梗死	0.81 (0.71 ~ 0.92)
			男	56.4	12 700	0.87 (0.74 ~ 1.01)			
			女	56.5	13 463	0.71 (0.56 ~ 0.88)			
KOKKINOS ^[26]	2019	美国	男	58	20 254	13.6	g	心力衰竭	0.32 (0.28 ~ 0.36)
			< 60	14 281	13.6	0.33 (0.28 ~ 0.39)			
			≥60	5 973	13.6	0.44 (0.37 ~ 0.52)			
			58	19 662	3	0.36 (0.32 ~ 0.41)			
			58	19 259	5	0.41 (0.36 ~ 0.47)			
BALLIN ^[27]	2020	瑞典	男	18	8 520	32.3	h	心绞痛	0.96 (0.52 ~ 1.53)
								心肌梗死	0.77 (0.44 ~ 1.35)
								脑卒中	0.58 (0.29 ~ 1.35)
								心绞痛	0.86 (0.78 ~ 0.94)
								心肌梗死	0.86 (0.78 ~ 0.94)
脑卒中	0.84 (0.75 ~ 0.93)								
RIFAI ^[28]	2019	美国	男女	53	57 999	6	e	心肌梗死	0.25 (0.18 ~ 0.35)
ERIK ^[29]	2008	美国	男	39.3 ~ 48.5	46 450	18	c	脑卒中	0.60 (0.43 ~ 0.82)
			女	39.3 ~ 48.5	15 282	0.57 (0.29 ~ 1.12)			

注: a, 最大症状限制运动耐力试验; b, 周期测力计; c, 改进的 Balke-Ware 方案的最大跑步机运动试验; d, 呼吸气体交换分析仪; e, Bruce 方案的最大运动试验; f, 基于 HUNT2 的非运动预测模型; g, 标化运动实验方案; h, 电动制动人体工程学自行车试验。Note: a, maximal symptomlimited exercise-tolerance test; b, cycle ergometer; c, maximal treadmill exercise test using a modified Balke-Ware protocol; d, respiratory gas exchange analyser; e, maximal exercise test with the Bruce protocol; f, non-exercise prediction model developed from HUNT2; g, standardized exercise testing protocols; h, electrically-braked ergonomic bicycle test.

2.4 亚组分析 平均年龄≥50岁和<50岁, 随访≥5年和<5年人群 CRF 升高均明显降低心脑血管发病风险, ≥50岁人群风险降低幅度大于<50岁人群, 随访≥5年人群风险降低幅度大于随访<5年人群。

男性、样本量≥5 000、美洲和欧洲人群 CRF 升高均明显降低心脑血管发病风险; 而在女性、样本量<5 000、亚洲人群中, CRF 与心脑血管疾病发病风险无统计学关联。见表 2。

2.5 敏感性分析和发表偏倚 敏感性分析结果显示,逐一排除各项研究后,合并结果与未排除前的研究结果无明显差别,提示研究结果可靠和稳定,见图3。图4-A无明显不对称,未见发表偏倚;图4-B存在

明显不对称,采用剪补法,剪补前后的结果未发现逆转 ($OR=0.69$, $95\%CI: 0.68 \sim 0.71$),发表偏倚影响不大,结果稳定。

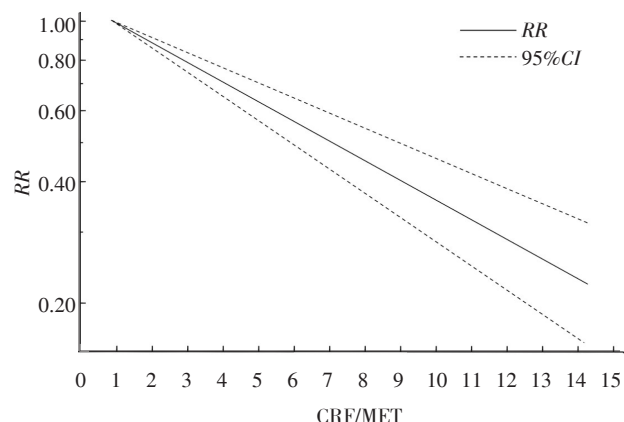


图2 CRF与心脑血管疾病发病的剂量-反应关系

Figure 2 The dose-response association between CRF and cardiovascular and cerebrovascular diseases

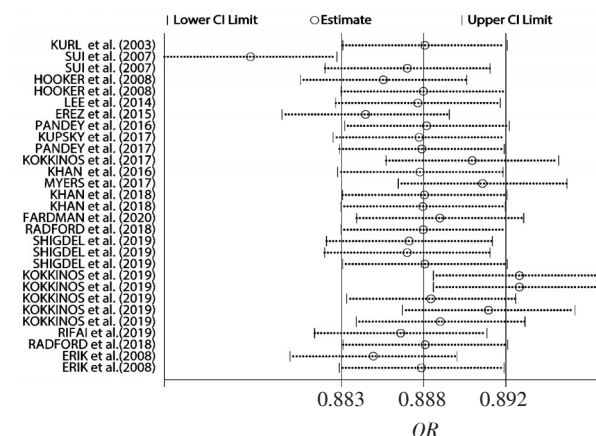
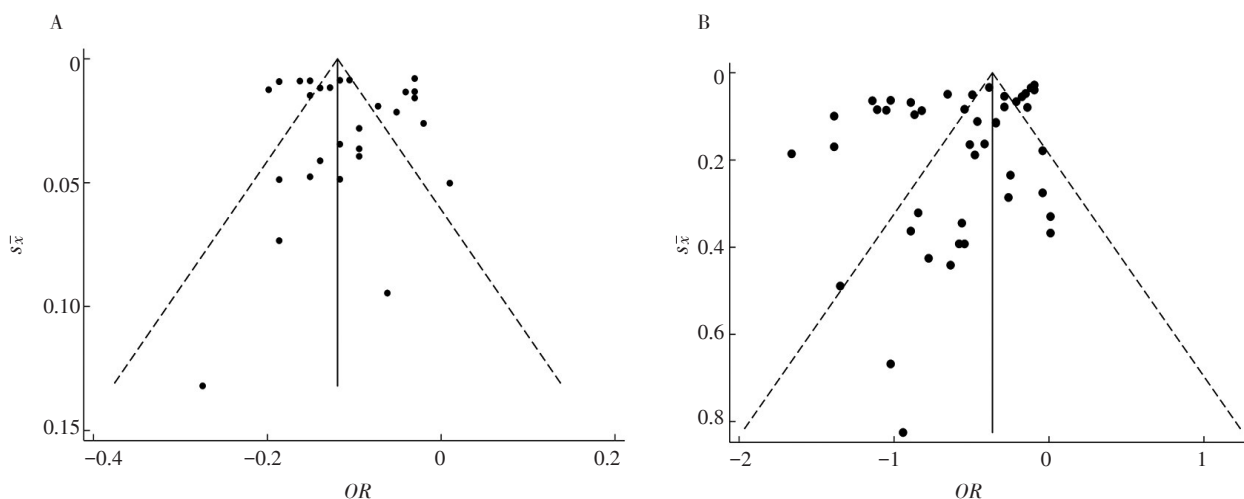


图3 CRF与心脑血管疾病发病关系的敏感性分析

Figure 3 Sensitivity analysis of the association between CRF and cardiovascular and cerebrovascular diseases



注: A为CRF每上升1 MET; B为CRF最高组与最低组比较。Note: A, per 1 MET increase in CRF; B, the highest CRF group vs. the lowest.

图4 CRF与心脑血管疾病发病关系的漏斗图

Figure 4 Funnel plot of CRF and cardiovascular and cerebrovascular diseases

3 讨论

本研究纳入1994—2020年发表的23篇文献47项研究进行Meta分析,研究对象年龄为18~70岁,平均随访时间为3~32.3年,样本量为578~1 226 623人,共采用11种方法评估CRF。所有研究都调整了混杂因素,其中绝大多数调整了年龄、性别、吸烟和饮酒等常见混杂因素。Meta分析结果显示,与CRF最低组比较,最高组合并的心脑血管疾病发生风险显

著降低,CRF每上升1 MET,合并的心脑血管疾病发生风险下降10%,CRF与健康人群心脑血管疾病发病风险之间存在明显的负线性关系。一项纳入33项研究的Meta分析结果显示:CRF每上升1 MET,冠心病或心血管事件的发生率下降15%,心力衰竭风险下降18%;与低CRF人群比较,高CRF人群的心脑血管疾病发病率下降42%^[30]。一项纳入14项队列研究的Meta分析也显示,高CRF较低CRF的研究对象卒中发病风险下降42%^[31]。

表 2 CRF 与心脑血管疾病发病关系亚组分析

Table 2 Subgroup analysis of the association between CRF and cardiovascular and cerebrovascular diseases

亚组 Subgroup	CRF 最高组与最低组比较 The highest CRF group vs. the lowest				CRF 每上升 1 MET Per 1 MET increase in CRF			
	研究数 Number of studies	OR 值 (95%CI)	I ² 值	P 值	研究数 Number of studies	OR 值 (95%CI)	I ² 值	P 值
平均年龄/岁 Mean age/Year								
≥50	31	0.54 (0.46 ~ 0.63)	96.8	<0.001	20	0.88 (0.86 ~ 0.89)	86.2	<0.001
<50	16	0.68 (0.59 ~ 0.78)	87.2	<0.001	9	0.92 (0.88 ~ 0.96)	93.9	<0.001
性别 Gender								
全人群 All	15	0.62 (0.54 ~ 0.71)	92.6	<0.001	9	0.90 (0.87 ~ 0.93)	90.0	<0.001
男 Male	30	0.56 (0.48 ~ 0.66)	96.6	<0.001	18	0.88 (0.86 ~ 0.91)	95.0	<0.001
女 Female	2	0.71 (0.48 ~ 1.03)	0	0.450	2	0.95 (0.88 ~ 1.02)	63.6	0.097
样本量 Sample size								
≥5 000	37	0.58 (0.52 ~ 0.66)	96.1	<0.001	24	0.89 (0.87 ~ 0.91)	94.8	<0.001
<5 000	10	0.59 (0.42 ~ 0.82)	61.8	0.005	5	0.92 (0.88 ~ 0.96)	48.1	0.103
平均随访时间/年 Follow-up/Years								
≥5	45	0.58 (0.52 ~ 0.65)	95.6	<0.001	28	0.89 (0.87 ~ 0.91)	94.1	<0.001
<5	2	0.53 (0.16 ~ 1.80)	84.7	0.011	1	0.91 (0.84 ~ 0.98)		
地区 Region								
亚洲 Asia	2	0.52 (0.33 ~ 0.80)	98.0	<0.001	2	0.90 (0.78 ~ 1.04)	98.1	<0.001
欧洲 Europe	22	0.74 (0.67 ~ 0.81)	88.0	<0.001	8	0.93 (0.91 ~ 0.95)	39.7	0.114
美洲 America	23	0.47 (0.38 ~ 0.59)	97.1	<0.001	19	0.88 (0.86 ~ 0.91)	95.0	<0.001
调整体质指数 Adjusting for BMI								
是 Yes	30	0.61 (0.54 ~ 0.70)	96.8	<0.001	17	0.86 (0.85 ~ 0.88)	77.5	<0.001
否 No	17	0.52 (0.41 ~ 0.64)	88.1	<0.001	12	0.92 (0.89 ~ 0.95)	93.4	<0.001

CRF 是综合人体体力活动以及血脂、血压和体质指数等健康影响因素的可测量的客观指标。高血脂、高血压和肥胖等指标均已被证明是心脑血管疾病发病的危险因素。既往研究表明, 体力活动与心脑血管疾病发生风险存在负相关关系^[32], CRF 与高血压存在负相关关系^[33]。本研究结果显示 CRF 与心脑血管疾病之间存在负线性相关关系, 可能与 CRF 包含上述影响因素有关。

本研究进行了关于年龄、性别、样本量、随访时间、地区和是否调整体质指数的亚组分析。结果显示, 平均年龄≥50 岁人群 CRF 每上升 1 MET, 心脑血管疾病发病风险下降程度大于 <50 岁人群; 随访≥5 年人群的心脑血管疾病发病风险下降程度大于随访 <5 年人群。而在样本量 <5 000、女性和亚洲人群中未发现 CRF 与心脑血管疾病发病的统计学关联, 提示性别、样本量和地区可能是研究异质性来源。

综上所述, 较高的 CRF 与较低的心脑血管疾病发病风险相关, 两者间存在线性相关关系。提高 CRF 有助于降低心脑血管疾病发病风险, 减轻疾病负担。潜在的发表偏倚、主要结果仅基于队列研究而未考虑干预性研究、纳入文献多来自欧美地区等, 均可能使本研究结果有所偏倚, 今后可增加干预性研究、其他民族或地区样本进一步验证本研究结果。

参考文献

[1] BOUCHARD C, DAW E W, RICE T, et al.Familial resemblance for VO_{2max} in the sedentary state:the HERITAGE family study [J]. Med Sci Sports Exerc, 1998, 30 (2): 252-258.
 [2] MYERS J, MCAULEY P, LAVIE C J, et al.Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2015, 57 (4): 306-314.
 [3] KODAMA S, SAITO K, TANAKA S, et al.Cardiorespiratory fit-

- ness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2009, 30 (19): 2024-2035.
- [4] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25 (9): 603-605.
- [5] LIU T Z, XU C, ROTA M, et al. Sleep duration and risk of all-cause mortality: a flexible, non-linear, meta-regression of 40 prospective cohort studies [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 32: 28-36.
- [6] GREENLAND S, LONGNECKER M P. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis [J]. *Am J Epidemiol*, 1992, 135 (11): 1301-1309.
- [7] LAKKA T A, VENÄLÄINEN J M, RAURAMAA R, et al. Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330 (22): 1549-1554.
- [8] KURL S, LAUKKANEN J A, RAURAMAA R, et al. Cardiorespiratory fitness and the risk for stroke in men [J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163 (14): 1682-1688.
- [9] MILLER G J, COOPER J A, BECKLES GLORIA L A. Cardiorespiratory fitness, all-cause mortality, and risk of cardiovascular disease in Trinidadian men—the St James survey [J]. *Int J Epidemiol*, 2006, 34 (6): 1387-1394.
- [10] SUI X, LAMONTE M J, BLAIR S N. Cardiorespiratory fitness and risk of nonfatal cardiovascular disease in women and men with hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2007 (6): 608-615.
- [11] HOOKER S P, SUI X, COLABIANCHI N, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of fatal and nonfatal stroke in asymptomatic women and men [J]. *Stroke*, 2008, 39 (11): 2950-2957.
- [12] LEE H M, LIU M A, BARRETT-CONNOR E, et al. Association of lung function with coronary heart disease and cardiovascular disease outcomes in elderly: the Rancho Bernardo study [J]. *Resp Med*, 2014, 108 (12): 1779-1785.
- [13] EREZ A, KIVITY S, BERKOVITICH A, et al. The association between cardiorespiratory fitness and cardiovascular risk may be modulated by known cardiovascular risk factors [J]. *Am Heart J*, 2015, 169 (6): 916-923.
- [14] PANDEY A, PATEL M R, WILLIS B, et al. Association between midlife cardiorespiratory fitness and risk of stroke: the Cooper Center Longitudinal Study [J]. *Stroke*, 2016, 47 (7): 1720-1726.
- [15] KUPSKY D F, AHMED A M, SAKR S, et al. Cardiorespiratory fitness and incident heart failure: the Henry Ford Exercise Testing (FIT) project [J]. *Am Heart J*, 2017, 185: 35-42.
- [16] PANDEY A, CORNWELL W K 3RD, WILLIS B, et al. Body mass index and cardiorespiratory fitness in mid-life and risk of heart failure hospitalization in older age: findings from the Cooper Center Longitudinal Study [J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5 (5): 367-374.
- [17] KOKKINOS P F, FASELIS C, MYERS J, et al. Cardiorespiratory fitness and incidence of major adverse cardiovascular events in US veterans: a cohort study [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92 (1): 39-48.
- [18] LINDGREN M, ÅBERG M, SCHAUFELBERGER M, et al. Cardiorespiratory fitness and muscle strength in late adolescence and long-term risk of early heart failure in Swedish men [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24 (8): 876-884.
- [19] KHAN H, JAFFAR N, RAURAMAA R, et al. Cardiorespiratory fitness and nonfatal cardiovascular events: a population-based follow-up study [J]. *Am Heart J*, 2017, 184: 55-61.
- [20] MYERS J, KOKKINOS P, CHAN K, et al. Cardiorespiratory fitness and reclassification of risk for incidence of heart failure: the Veterans Exercise Testing Study [J/OL]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10 (6) [2021-11-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572213>. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003780.
- [21] KHAN H, KUNUTSOR S K, RAURAMAA R, et al. Long-term change in cardiorespiratory fitness in relation to atrial fibrillation and heart failure (from the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk factor Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121 (8): 956-960.
- [22] FARDMAN A, BANSCHICK G D, RABIA R, et al. Cardiorespiratory fitness is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality and improves accuracy of prediction models [J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37 (2): 241-250.
- [23] RADFORD N B, DEFINA L F, LEONARD D, et al. Cardiorespiratory fitness, coronary artery calcium, and cardiovascular disease events in a cohort of generally healthy middle-age men: results from the Cooper Center Longitudinal study [J]. *Circulation*, 2018, 137 (18): 1888-1895.
- [24] TIKKANEN E, GUSTAFSSON S, INGELSSON E. Associations of fitness, physical activity, strength, and genetic risk with cardiovascular disease: longitudinal analyses in the UK Biobank Study [J]. *Circulation*, 2018, 137 (24): 2583-2591.
- [25] SHIGDEL R, DALEN H, SUI X, et al. Cardiorespiratory fitness and the risk of first acute myocardial infarction: the HUNT study [J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8 (9) [2021-11-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30991880>. DOI 10.1161/JAHA.118.010293.
- [26] KOKKINOS P, FASELIS C, FRANKLIN B, et al. Cardiorespiratory fitness, body mass index and heart failure incidence [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (4): 436-444.
- [27] BALLIN M, NORDSTRÖM A, NORDSTRÖM P. Cardiovascular disease and all-cause mortality in male twins with discordant cardiorespiratory fitness: a nationwide cohort study [J]. *Am J Epidemiol*, 2020, 189 (10): 1114-1123.
- [28] RIFAI M A, QURESHI W T, DARDARI Z, et al. The interplay of the global atherosclerotic cardiovascular disease risk scoring and cardiorespiratory fitness for the prediction of all-cause mortality and myocardial infarction: the Henry Ford Exercise Testing project (the FIT project) [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124 (4): 511-517.
- [29] ERIK P, JULIAN M, KRISTIN E, et al. Change in cardiorespiratory fitness and risk of stroke and death [J/OL]. *Stroke*, 2018 [2021-11-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580727>. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021798.
- [30] GREENLAND S. Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis [J]. *Epidemiology*, 1995, 6 (4): 356-365.