

# 增强型体外反搏治疗冠心病的新机制

刘洋 综述 伍贵富 审校

(广东医学院附属福田医院/深圳市第四人民医院, 广东 深圳 518033)

**【摘要】** 尽管冠心病的主要治疗手段已有血管介入、冠状动脉搭桥和药物保守治疗等多种手段, 但仍有部分患者存在心绞痛症状。增强型体外反搏作为一种无创性的机械循环辅助手段, 越来越多的研究表明其在缓解冠心病患者症状、改善生活质量等方面有着明显的效果。体外反搏治疗提高冠状动脉舒张期灌注压, 改善冠状动脉血流, 降低心脏射血阻抗等作用已为人所熟知。近 10 年有关体外反搏对血管内皮作用的研究取得长足的进展, 这些研究成果为体外反搏在心血管康复领域的应用提供了丰富的理论依据。现回顾近年体外反搏在该领域的研究文献, 简要综述体外反搏作用的新机制。

**【关键词】** 冠心病; 增强型体外反搏; 作用机制

**【中图分类号】** R541.4

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

## New Mechanism of Enhanced External Counterpulsation for Treatment of Coronary Artery Disease

LIU Yang, WU Guifu

(Department of Cardiology, The Affiliated Futian Hospital of Guangdong Medical College/The Fourth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518033, Guangdong, China)

**【Abstract】** Although the intensive medical care has been made for patient with coronary heart disease, there are small number of patients who still experience the residual myocardial ischemia or angina symptoms. Enhanced external counterpulsation (EECP) is a non-invasive, safe, low-cost, and highly beneficial therapy for patients with coronary artery disease. The underlying mechanism of vascular endothelial protection indicates that EECP therapy should be a first line preventive treatment of systemic vascular systems and an important modality of cardiovascular rehabilitation. The present article briefly reviewed the role of EECP and the mechanism of EECP action on vascular endothelium is also briefly discussed.

**【Key words】** Coronary heart disease; Enhanced external counterpulsation; Mechanisms of action

### 1 增强型体外反搏的作用原理及其血流动力学特征

增强型体外反搏 (enhanced external counterpulsation, EECP) 是一种无创性辅助循环装置, 通过分别包裹在患者小腿、大腿及臀部的气囊, 在心电图 R 波的同时触发下, 于心脏舒张期自下而上对气囊进行序贯充气加压, 提高舒张期冠状动脉灌注压, 改善冠状动脉供血; 同时因下肢静脉系统受压增加回心血流, 提高心排量; 于心脏收缩期全部气囊同时放气, 降低心脏收缩期射血阻抗, 减轻心肌耗氧<sup>[1-2]</sup>。

血流切应力是流动的血流对血管内皮的摩擦力, 与血流方向一致。研究认为, 低血流切应力通过一系列机械信号感知及传导, 调控血管内皮细胞的基因表达, 进而诱导内皮细胞向促动脉粥样硬化的表型分

化, 促进早期动脉粥样硬化性损害<sup>[3]</sup>。EECP 在心脏舒张期加压所产生的增压波与心室射血的收缩波一起, 组成一个心动周期内的双脉冲血流, 这种双脉冲血流方式是体外反搏独特的血流动力学特征, 是目前其他任何治疗方法都不可能实现的<sup>[4]</sup>。

Manchanda 等<sup>[5]</sup>研究证实, EECP 可影响心动周期的血流模式, 增加血流速度和提高血流对血管壁的切应力。Stys 等<sup>[6]</sup>通过多普勒超声观察体外反搏治疗时, 心排量增加, 且降主动脉血流加快; 同时在舒张期产生了显著的反向血流, 另外在降主动脉产生了双向搏动性血流, 增强了冲刷内皮血流切应力。游云等<sup>[7]</sup>实验证实血流对血管内皮产生的切应力平行于血流方向, 以及垂直于血流方向的周应力, 其中血流

切应力与其生物学效应及血管相互作用都可应用于冠心病治疗中。因此,EECP 产生的双脉动血流,不但可增加冠状动脉血流灌注量,更有助于维持充足的血流切应力,改善血管内皮功能,延缓动脉粥样硬化进展。

## 2 EECP 对血管内皮的保护作用与机制

### 2.1 EECP 改善血管内皮的功能和形态

多项研究发现,血管内皮系统在氧化应激、动脉壁僵硬性、炎症反应、血管新生及重建、抗血栓形成、调节血管张力等生理过程中发挥重要的调控作用<sup>[8-9]</sup>,与心血管疾病如冠心病、高血压、心脏瓣膜病等发生、发展有着密切的联系<sup>[10-11]</sup>。研究证实,EECP 增加了血流切应力,提升了内皮依赖性血管舒张功能(FMD),从而改善血管内皮功能<sup>[12-15]</sup>。从一项 EECP 干预“心脏骤停—自主循环恢复”犬中研究发现,血清中内皮素-1(ET-1)浓度降低和血清一氧化氮(NO)浓度升高且 ET-1/NO 比值降低<sup>[16]</sup>,血管内皮功能得到改善。Akhtar 等<sup>[17]</sup>进行的一项研究,在 EECP 治疗冠心病的反搏前、反搏中和反搏后,密切监测患者血浆 ET-1 和 NO 水平,发现 EECP 可逐步降低 ET-1 水平和增加血浆 NO 水平,且其疗效长达 3 个月。Yang 等<sup>[18]</sup>发现 EECP 提高血流切应力可能会改善内皮功能和形态,对血管内皮产生生物保护作用。Zhang 等<sup>[19]</sup>利用 EECP 对高胆固醇血症猪进行实验,通过扫描电子显微镜观察血管内皮形态的变化,发现体外反搏显著减轻高胆固醇血症导致的血管内皮排列紊乱,使得冠状动脉内皮细胞呈流线型排列,脱落程度显著减轻,直接证实了 EECP 对血管内皮功能和形态的影响。

近年 Braith 等<sup>[20]</sup>的一项随机小样本研究表明,EECP 改善肱动脉和股动脉血流介导的 FMD,并同步出现血管内皮功能改善相关血清标志物的变化。Xiong 等<sup>[21]</sup>的实验表明,EECP 能保护血管内皮细胞凋亡,从而延缓早期动脉硬化病变的进展,并推测其机制可能是通过下调促细胞凋亡基因 Apaf-1 和上调抗细胞凋亡基因 BIRC-2 有关。上述基础与临床研究结果提示 EECP 治疗能改善血管内皮功能和形态。

### 2.2 EECP 降低血浆中的炎症因子和黏附分子

炎症学说在动脉粥样硬化病变的发生发展中占有重要的地位,冠心病患者循环内某些促炎物质的水平一般也较正常人高。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等是心血管疾病中最为常见的炎性标志物。最近一项研究发现 TNF- $\alpha$  可促使内皮细胞吞噬低密

度脂蛋白,进而促进早期动脉粥样硬化形成<sup>[22]</sup>。Cassidy 等<sup>[23]</sup>一项对照研究发现,EECP 治疗后冠心病患者的血浆中 TNF- $\alpha$  和单核细胞趋化蛋白-1 的水平明显降低。说明 EECP 提高血流切应力的效应,抑制了心血管疾病的促炎反应。Zhang 等<sup>[24]</sup>从 EECP 治疗高胆固醇血症动物模型中发现,EECP 通过增加血流切应力,抑制了其过度激活的 p38 丝裂原蛋白活化激酶、核因子- $\kappa$ B 以及血管细胞黏附分子-1 等信号转导通路,抑制促炎反应机制,最终延缓动脉粥样硬化的进展。

上述基础实验的结果在临床研究中也得到初步证实。近年,蔡兴明等<sup>[25]</sup>通过共 6 周 36 h 的 EECP 联合常规药物治疗的冠心病患者研究发现,可显著降低血清中炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 和 hs-CRP)水平,进一步表明 EECP 对炎症因子有一定的抑制作用,也可以认为 EECP 对冠心病的疗效机制可能与其抑制炎症反应有密切关系。另外,Braith 等<sup>[20]</sup>一项小样本研究指出,慢性心绞痛患者经过完成规定 EECP 治疗疗程后,患者血浆中的促炎标志物如单核细胞趋化蛋白-1、TNF- $\alpha$ 、可溶性血管细胞黏附分子-1、脂质过氧化标志物 8-异前列腺烷和 hs-CRP 等均比对照组显著降低,进一步证实 EECP 可降低冠心病患者血清中的炎症因子及黏附分子,抑制动脉粥样硬化。

### 3 EECP 促进血管新生和增加循环内皮祖细胞

血管新生是从已有血管发芽生成新血管的过程,这一过程与血管内皮祖细胞迁移和增殖相关。EECP 是否能推动这一过程的发生,近年国内外均对此进行了大量研究。Gan 等<sup>[26]</sup>研究表明,EECP 增加血流切应力直接促进血管内皮细胞释放生长因子,如纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子(VEGF)等,推动其参与血管生成的复杂病理生理过程。Wu 等<sup>[27-28]</sup>从 EECP 治疗急性心肌梗死犬模型的研究中发现,梗死区毛细血管密度和 VEGF 的水平显著增加。利用单光子发射计算机断层扫描证实,毛细血管密度的增加和心肌灌注的改善有关。另外从动脉粥样硬化猪模型研究中证实,EECP 治疗可以增加内源性粒细胞集落刺激因子水平,而且还提高了内皮祖细胞的数量,增加了心肌内皮生长因子和基质细胞衍生因子-1 $\alpha$  的表达<sup>[29]</sup>。Jewell 等<sup>[30]</sup>通过 EECP 治疗难治性心绞痛患者 4 周内,发现循环中的内皮祖细胞逐渐增多,表明 EECP 治疗可能带来血管再生效应。Buschmann 等<sup>[31]</sup>一项研究通过测量血流储备分数和侧支血流指数,发现实验组的血流储备分数和侧支血流指数明显增加,而对照组无明显变化,进一步为 EECP 促进冠状动脉血管新生和形成提供了直接证据。

## 4 EECF 改善血管舒张和动脉弹性

已知内皮功能紊乱与动脉粥样硬化的发生、发展的病理过程密切相关。血流介导的血管舒张或内皮依赖的血管舒张是反映内皮功能的一种无创性指标。Shechter 等<sup>[32]</sup>报道的 EECF 治疗难治性心绞痛患者的研究发现,EECF 治疗显著改善了患者的心绞痛症状及 FMD 水平。Liu 等<sup>[13]</sup>通过 EECF 治疗高胆固醇血症猪实验中发现,经过 EECF 治疗 18 h 和 36 h 后,治疗组 FMD 水平较基线逐渐下降,而对照组无明显变化。另外,Nichols 等<sup>[33]</sup>从接受 EECF 治疗难治性心绞痛患者中,测量前后的肱动脉压力波形,发现接受 EECF 治疗后,不仅患者平均血压显著下降,而且肱动脉和主动脉的收缩压和脉压差也明显下降。与基线相比,EECF 治疗后反射波增压显著下降,心率 75 次/min 的主动脉增压指数也明显下降,说明 EECF 治疗后可能改善动脉弹性。近年 Braith 等<sup>[34]</sup>证实 EECF 不但可改善心肌灌注,而且使动脉弹性明显改善。

## 5 结语

EECF 在慢性心脑血管疾病的保护方面发挥重要作用,基于体外反搏的血管生物力学效应对血管内皮的影响,其在心血管康复领域的作用受到越来越多的重视,其对血管内皮的独特作用可为心血管康复技术的发展带来新的契机。但 EECF 发挥血管保护和抗动脉粥样硬化的血管生物力学机制尚未得到充分阐明,仍需未来进一步深入探讨。

## 【参考文献】

- [1] 郑振声,詹澄阳,伍时显,等. 增强型体外反搏装置的设计及工作原理[J]. 中国生物医学工程学报,1984,3(3):133-139.
- [2] 伍贵富,杜志民,冷秀玉. 增强型体外反搏的作用机制与常见问题[J]. 新医学,2008,39(3):144-147.
- [3] Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(25):2379-2393.
- [4] 伍贵富,马虹,王奎健,等. 体外反搏作用的新机制及其装置的新发展[J]. 中山大学学报(医学科学版),2006,27(6):606-609.
- [5] Manchanda A, Soran O. Enhanced external counterpulsation and future directions: step beyond medical management for patients with angina and heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(16):1523-1531.
- [6] Stys T, Lawson WE, Hui JC, et al. Acute hemodynamic effects and angina improvement with enhanced external counterpulsation[J]. Angiology, 2001, 52(10):653-658.
- [7] 游云,张毅,廖福龙. 血流剪应力、生物力药理学与疾病防治[J]. 微循环学杂志,2010,20(3):53-55.
- [8] Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance[J]. Circulation, 2007, 115(10):1285-1295.
- [9] Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events[J]. Circulation, 2005, 111(3):363-368.
- [10] Tomczyk M, Nowak W, Jazwa A. Endothelium in physiology and pathogenesis of diseases[J]. Postepy Biochem, 2013, 59(4):357-364.
- [11] Ramos-Casals M. The ill endothelium: how atherosclerosis begins in lupus[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(4):583-585.
- [12] Beck DT, Martin JS, Casey DP, et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function and exercise capacity in patients with ischaemic left ventricular dysfunction[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014, 41(9):628-636.
- [13] Liu Y, Xiong Y, Liu D, et al. The effect of enhanced external counterpulsation on C-reactive protein and flow-mediated dilation in porcine model of hypercholesterolaemia[J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2012, 32(4):262-267.
- [14] Gurovich AN, Braith RW. Enhanced external counterpulsation creates acute blood flow patterns responsible for improved flow-mediated dilation in humans[J]. Hypertens Res, 2013, 36(4):297-305.
- [15] Luo C, Liu D, Wu G, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on coronary slow flow and its relation with endothelial function and inflammation: a mid-term follow-up study[J]. Cardiology, 2012, 122(4):260-268.
- [16] 刘荣,廖晓星,李欣,等. 增强型体外反搏对心脏骤停犬血管内皮的影响[J]. 中国广东广州:2012.
- [17] Akhtar M, Wu GF, Du ZM, et al. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(1):28-30.
- [18] Yang DY, Wu GF. Vasculoprotective properties of enhanced external counterpulsation for coronary artery disease: beyond the hemodynamics[J]. Int J Cardiol, 2013, 166(1):38-43.
- [19] Zhang Y, He X, Chen X, et al. Enhanced external counterpulsation inhibits intimal hyperplasia by modifying shear stress responsive gene expression in hypercholesterolemic pigs[J]. Circulation, 2007, 116(5):526-534.
- [20] Braith RW, Conti CR, Nichols WW, et al. Enhanced external counterpulsation improves peripheral artery flow-mediated dilation in patients with chronic angina: a randomized sham-controlled study[J]. Circulation, 2010, 122(16):1612-1620.
- [21] Xiong Y, Ren YF, Xu J, et al. Enhanced external counterpulsation inhibits endothelial apoptosis via modulation of BIRC2 and Apaf-1 genes in porcine hypercholesterolemia[J]. Int J Cardiol, 2014, 171(2):161-168.
- [22] Zhang Y, Yang X, Bian F, et al. TNF-alpha promotes early atherosclerosis by increasing transcytosis of LDL across endothelial cells: crosstalk between NF-kappaB and PPAR-gamma[J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 72:85-94.
- [23] Casey DP, Conti CR, Nichols WW, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on inflammatory cytokines and adhesion molecules in patients with angina pectoris and angiographic coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(3):300-302.
- [24] Zhang Y, He X, Liu D, et al. Enhanced external counterpulsation attenuates atherosclerosis progression through modulation of proinflammatory signal pathway[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(4):773-780.
- [25] 蔡兴明,张爱霞,谢强,等. 增强型体外反搏对冠心病患者炎症因子的影响[J]. 实用医学杂志,2012,28(10):1622-1625.
- [26] Gan L, Micioc M, Doroudi R, et al. Distinct regulation of vascular endothelial growth factor in intact human conduit vessels exposed to laminar fluid shear stress and pressure[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 272(2):490-496.
- [27] Wu G, Du Z, Hu C, et al. Angiogenic effects of long-term enhanced external counterpulsation in a dog model of myocardial infarction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 290(1):H248-H254.
- [28] Wu GF, Du ZM, Hu CH, et al. Microvessel angiogenesis: a possible cardioprotective mechanism of external counterpulsation for canine myocardial infarction[J]. Chin Med J (Engl), 2005, 118(14):1182-1189.
- [29] Luo JY, Wu GF, Xiong Y, et al. Enhanced external counterpulsation promotes growth cytokines-mediated myocardial angiogenesis in a porcine model of hypercholesterolemia[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(10):1188-1194.

- [30] Jewell CW, Houck PD, Watson LE, et al. Enhanced external counterpulsation is a regenerative therapy[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2010, 2:111-121.
- [31] Buschmann EE, Utz W, Pagonas N, et al. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art. Net. -2 Trial)[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(10):866-875.
- [32] Shechter M, Matetzky S, Feinberg MS, et al. External counterpulsation therapy improves endothelial function in patients with refractory angina pectoris[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(12):2090-2095.
- [33] Nichols WW, Estrada JC, Braith RW, et al. Enhanced external counterpulsation treatment improves arterial wall properties and wave reflection characteristics in patients with refractory angina[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(6):1208-1214.
- [34] Braith RW, Casey DP, Beck DT. Enhanced external counterpulsation for ischemic heart disease: a look behind the curtain[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2012, 40(3):145-152.

收稿日期:2015-12-24

## 心血管疾病治疗新目标:脂蛋白相关磷脂酶 A2

陈芡茹 综述 叶飞 审校

(南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院心血管内科,江苏 南京 210000)

**【摘要】**在冠状动脉粥样硬化病变的发展和转归中,炎症被认为是一种重要因素。虽然有研究证实多种炎症指标如超敏 C 反应蛋白和白介素等与冠状动脉斑块的易损性相关,但此类指标均为非特异性;人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是一种由炎症细胞产生、存在于粥样硬化斑块中特有的蛋白酶,越来越多的证据表明, Lp-PLA2 对炎症的高特异性和低生物差异性使其成为评价斑块易损性的一个“理想指标”,其在血清中的增加与心血管事件密切相关。而且, Lp-PLA2 已被认为是一种动脉粥样硬化的特异性药物治疗中的靶向目标,可通过间接(他汀类药物、阿司匹林、 $\beta$ 受体阻滞剂)或直接药物( Lp-PLA2 抑制剂 darapladib)降低血清 Lp-PLA2 水平进而改善冠心病患者的临床预后。现主要介绍各种药物降低血清 Lp-PLA2 水平的作用机理及临床研究进展。

**【关键词】**脂蛋白相关磷脂酶 A2;炎症;动脉粥样硬化;药物治疗

**【中图分类号】** R541.4

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

## Novel Therapeutic Target of Cardiovascular Disease: Lipoprotein Associated Phospholipase A2

CHEN Qianru, YE Fei

(Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Inflammation is clearly recognized as a central component in the development and progression of coronary atherosclerosis. Though many studies have demonstrated high sensitivity C-reactive protein and interleukin without specificity associated vulnerability of atherosclerotic plaque, lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is an enzyme produced in atherosclerotic plaque by inflammatory cells. Increasing evidence has demonstrated Lp-PLA2 as a “ideal” marker for vulnerability of plaque as of its high specificity for inflammation and low biologic variability and Lp-PLA2 levels have shown a significant correlation with cardiovascular events. In addition, Lp-PLA2 has been considered as a special therapeutic target for atherosclerosis, which has been acted upon indirectly (statins, aspirin and  $\beta$ -blockers) and directly (Lp-PLA2 antagonists such as darapladib) to improve clinical outcomes. This review will provide an overview on mechanism and clinical progress of various drugs lowering Lp-PLA2 levels.

**【Key words】** Lipoprotein-associated phospholipase A2; Inflammation; Atherosclerosis; Pharmacologic therapies

动脉粥样硬化是一种全身系统、多因素介导的疾病,主要表现为心脑血管的临床事件(如急性冠状动脉综合征、心肌梗死和脑血栓形成等)。炎症是促进动脉粥样硬化斑块形成、发展和由此促发心脑血管事

件等致命并发症的关键途径<sup>[1]</sup>,高风险易损斑块的特征是大的脂质坏死核心、大量炎症细胞聚集(巨噬细胞、T 淋巴细胞和肥大细胞)和薄的纤维帽,而人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 高表达在脂质坏死