

超声治疗应用于心血管疾病的研究进展

谢竹馨¹ 郭涛² 郭秋哲^{1,3}

(1. 昆明医科大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南省阜外心血管病医院心内科, 云南 昆明 650032; 3. 云南省阜外心血管病医院心外科, 云南 昆明 650032)

【摘要】 心血管疾病的发病率逐年增加, 治疗手段多样化。超声心动图主要用于辅助诊断心血管疾病和评价心功能, 近年来利用超声能量所产生的生物学效应治疗肿瘤、脑血管疾病和心血管疾病的研究越来越多, 某些方法已成功运用于临床且安全有效。现就近年来利用超声消融、超声起搏、超声微泡和体外震波等技术治疗心血管疾病的临床应用和相关研究做一综述, 旨在为拓展超声治疗技术领域、丰富心血管疾病的治疗方法提供理论依据和研究思路。

【关键词】 高频聚焦超声消融; 无导线心脏起搏; 体外震波治疗; 微泡; 治疗性超声

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.012

Application of Therapeutic Ultrasound for Cardiovascular Diseases

XIE Zhuxinyue¹, GUO Tao², GUO Qiuzhe^{1,3}

(1. Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, China; 2. Department of Cardiology, Fuwai Yunnan Cardiovascular Hospital, Kunming 650032, Yunnan, China; 3. Department of Cardiac Surgery, Fuwai Yunnan Cardiovascular Hospital, Kunming 650032, Yunnan, China)

【Abstract】 The morbidity of cardiovascular diseases increases gradually and the therapeutic methods develop rapidly. Echocardiography is mainly used to diagnose cardiovascular disease and evaluate heart function. Recently, a growing number of reports that utilizes the biological effect of ultrasound for tumor, cardiac and cerebrovascular disease treatments has been proven to be effective and safe in some cases. Thus, we analyzed and reviewed the relevant researches of therapeutic ultrasound technique including ultrasound ablation, wireless pacemaker, ultrasound-targeted microbubbles and extracorporeal shockwave therapy for cardiovascular diseases, in order to expand the utilization of therapeutic ultrasound technique in cardiovascular disease and provide a theoretical basis and research ideas for further studies.

【Key words】 High-intensity focused ultrasound; Wireless cardiac pacemaker; Extracorporeal shockwave therapy; Microbubbles; Therapeutic ultrasound

由于人口老龄化及城镇化进程加速, 居民生活方式逐渐改变, 心血管疾病危险因素暴露增加, 导致心血管疾病的发病率逐年增长, 病死率仍居首位。据推算中国心血管疾病现患者人数为 2.9 亿, 造成严重社会经济负担^[1-2]。随着科技发展和技术革新, 心血管疾病的影像学检查手段日渐丰富, 对协助临床诊断和评估治疗效果具有重大意义。

超声心动图是利用超声波的物理特性和心脏组织声学参数, 实时观察心血管系统的成像技术。目前, 心脏超声已从单纯观察心脏结构发展到全方位和多角度动态评价心脏结构、运动、血流和功能状态的

首选影像学手段。研究显示, 超声亦可作为一种能量形式, 通过不同的生物学效应发挥治疗作用。治疗性超声技术具有非侵入性、可重复性和可控性等特点, 可有效地治疗肿瘤、脑缺血和心血管疾病等多种类型疾病, 发展前景广阔^[3-4]。现针对超声在心血管疾病中的治疗应用进行综述, 旨在为拓展超声治疗技术领域、丰富心血管疾病的治疗方法提供理论依据和研究思路。

1 超声波的生物学效应

超声的本质是一种周期性振动频率 > 20 kHz 的机械波。超声波的生物学效应包括热效应和非热效应。

基金项目: 国家自然科学基金(81760063); 云南省基础研究计划昆医联合专项[2018FE001(-138)]

通讯作者: 郭秋哲, E-mail: drguoqz@163.com

热效应是指超声波能量脉冲传入体内后,部分被组织吸收转化为热能,达到特定温度阈值时造成组织损伤。非热效应主要包括空化效应、辐射力和机械效应等。空化效应是指超声波在液体介质中传播时,声压周期性变化引起介质内产生微泡并发生交替性膨胀与压缩,微泡因声压大小发生稳态空化和瞬态空化^[5]。低声压下微泡周期性振荡、收缩产生较为稳定的辐射力和微射流;较大声压下微泡则发生快速膨大、塌陷和破裂,产生高速微射流,升高局部温度,改变内皮细胞状态或造成组织机械损伤^[6-7]。利用微泡在超声辐照下发生的空化效应甚至定点爆破这一特点,可用生物相容性较好的大分子材料包裹空气、二氧化碳或无毒惰性气体、药物、基因等制成粒径在 1 ~ 8 μm 的超声微泡或粒径在 200 ~ 300 nm 的纳米微泡。此类微泡在高机械指数超声下发生定点破裂并释放其内容物,被称为超声靶向破坏^[5],此过程不仅可实现药物和基因的靶向运输,而且微泡振动、爆破产生微射流和切应力等机械力所触发的声孔效应可使微血管破裂,细胞膜表面孔隙形成,增加细胞通透性或造成组织损伤。可见,超声波产生的各类生物学效应是超声治疗的基础,其中热效应与空化效应发挥主要作用。

2 超声消融与心房颤动

心房颤动(房颤)是一种常见的严重房性心律失常,利用射频、冷冻、激光和高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)等能源消融隔离肺静脉,已成为治疗阵发性房颤的重要手段之一。研究发现,超声与射频能量随着传导距离增加而减少,具体而言,超声消融能量与距离成反比,射频消融电传导能量与距离 4 次方成反比,这种特性使超声消融具有更好的透壁性^[8]。2000 年球囊超声消融隔离肺静脉治疗房颤首次用于人体,研究共纳入 15 例房颤患者,术后经过(35 \pm 6)周的随访,4 例患者房颤复发,2 例患者出现短暂房性心动过速,另外 9 例患者维持了窦性心律^[9]。后续研究表明,由于肺静脉解剖变异使得超声消融球囊系统治疗房颤的成功率低,复发率高。HIFU 消融克服了超声消融球囊设计上的缺陷,将高频超声能量聚集于靶组织,通过热效应和空化效应使组织发生凝固性坏死,实现较深病灶的精确消融,较少损伤沿途组织^[10]。动物实验也证明利用经胸壁或经食管 HIFU 消融可精确地消融靶心肌,治疗心律失常^[11-12]。但临床证据显示, HIFU 球囊心内膜消融治疗房颤效果欠佳,与无法监测消融深度致膈神经麻痹和心房食管瘘等严重并发症有关。近年来,有通

过食管超声或 MRI 监测消融深度的研究,如 Greillier 等^[13]经食管 HIFU 消融狒狒的左心房和左心室,并利用超声实时监控消融深度和改良冷却系统,避免了食管心房瘘的发生。此外,心外科医生曾利用 HIFU 心外膜消融并按传统 Cox 迷宫手术“切与缝”线路隔离肺静脉治疗房颤^[14],但与双极射频消融相比,其成功率明显较低,故未能在临床上应用。HIFU 消融具有精确聚焦定位甚至实现非侵入性治疗等特点,用于治疗心律失常未来可期。

3 超声起搏

3.1 无导线超声起搏

传统的心脏起搏治疗主要是通过起搏器发放一定形式的电脉冲刺激心脏,模拟正常心脏的冲动和传导,治疗某些缓慢型心律失常、扩张型心肌病或心力衰竭所致的心功能障碍。然而相关装置并发症如起搏器导线断裂、起搏器囊袋感染和静脉血栓形成等问题逐渐显现,处理困难。因此,无导线起搏成为近年来起搏器技术的研究热点。无导线超声起搏系统包括位于心内膜的接收器,位于胸部肋间超声声学窗口的超声发生器和超声发射器^[15]。接收器可将超声波束转换为电脉冲起搏,从而实现超声无导线左心室心内膜起搏,更符合生理状态下的心室激动规律。

心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)主要通过双心室起搏纠正室间或室内不同步,提高射血分数,治疗慢性心力衰竭。因受冠状静脉窦解剖结构影响, CRT 左心室电极植入失败率较高,可出现电极植入后无反应、植入位置不理想、心外膜起搏阈值过高或膈神经刺激等情况。超声无导线左心室心内膜起搏系统(wireless cardiac stimulation system in left ventricle, WiCS-LV)可作为因常规方法植入左心室电极失败或植入后无反应时的补救措施^[16]。一项名为 SELECT-LV(safety and performance of electrodes implanted in the left ventricle)的多中心非随机试验,共纳入 39 例 CRT 植入左心室电极失败或植入后无效果的心力衰竭患者,并为 35 例患者植入 WiCS-LV,成功 34 例,成功率 97.1%,1 例因突发室颤终止手术。术后 6 个月随访显示超过 2/3 的患者左心室射血分数、心功能分级和临床综合评分较前明显改善, QRS 波群明显缩短^[17],说明 WiCS-LV 安全有效,可作为 CRT 无反应或因冠状静脉窦解剖问题不能行心外膜起搏的补充选择。但安装 WiCS-LV 的过程较为复杂,首先需植入左心室心内膜接收器,然后寻找无肺和肋骨干扰的声窗,在皮下植入超声发射器和发生器后程控各项参数,确保其能有效感知右心室起搏信号并触发超声左心室起搏系统,

最终实现双心室起搏。不难看出,在心内膜和皮下植入新装置会增加术后感染概率;另外,当患者肺气肿、肥胖或胸壁太厚、声窗条件不佳时,可影响 WiCS-LV 效果。若能简化装置使其不依赖原有起搏系统,或设计具有感知功能的超声接收器并将其置于左束支或希式束,再利用超声脉冲起搏,则更接近生理性起搏。

3.2 HIFU 心脏起搏

临时起搏器通常在发生心脏骤停和缓慢性心律失常等紧急情况,或要为植入永久性心脏起搏器争取时间时植入。体外无创心脏起搏是将起搏器发送的电流经过电极传递给皮肤、皮下组织及肌肉组织,激动心脏使其收缩射血。然而,随着起搏电流的增加,患者常有难以忍受的胸部刺痛感。研究显示,HIFU 脉冲通过空化效应、辐射力和机械效应激活细胞机械敏感性离子通道,发生机械-电反馈,使细胞膜去极化,引起室性期前收缩^[18],具有临时起搏治疗心律失常的潜质。如 Marquet 等^[19]应用 HIFU 脉冲刺激猪离体心脏的不同心腔,均可产生期前收缩;体内与体外实验均表明,HIFU 脉冲产生室性期前收缩的成功率为 90%,且未造成心肌组织损伤,说明 HIFU 起搏用于大型动物安全可行。不过需注意的是,超声是一种非电离形式的能量,可通过空化效应和热效应致组织损伤,因此 HIFU 心脏起搏仍需在输出功率、压强和作用时间等问题上进行更深入探索,未来才可应用于临床。HIFU 脉冲临时心脏起搏的优势在于其非侵入性和可重复性,避免了因手术或导管介入后的并发症,一定程度上减少耗材使用,在心脏骤停治疗中有重要价值。

4 超声微泡技术

4.1 超声微泡溶栓

血栓形成或栓塞可导致许多急性临床事件,如急性冠脉综合征、肺栓塞和脑卒中等,及时溶栓可挽救患者生命,然而传统药物溶栓治疗存在一定局限性,如溶栓时间窗不易掌握,影响溶栓效果;溶栓药物剂量不易把控,可发生溶栓不彻底或出血等并发症。超声微泡联合高机械指数脉冲可降低组织纤溶酶原激活物的使用,更有效地溶解血栓,减少心肌梗死范围^[20],提高效率和安全性。一方面,超声能量使微泡以一种非线性方式压缩或扩大并产生二次谐波信号,从而改善血栓成像的质量,方便定位及动态观察;另一方面,高机械指数下微泡破裂、崩坏所产生的机械力和剪切力可破坏血栓,声孔效应可促进药物向血栓内渗透,增强溶栓效果。研究显示,对微泡表面进行修饰如装配磁珠,并利用磁性装置吸引微泡可减少血流动力学对溶栓效果的影响。另外,超声微泡溶栓效

果随着微泡粒径的缩小而增强^[21-22]。

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是在冠状动脉不稳定斑块破裂和糜烂基础上形成血栓,导致冠状动脉持续或永久闭塞的严重疾病,主要通过抗凝、溶栓和经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 等方法治疗。而大多数患者经过介入治疗重建心外膜血运后,仍存在冠状动脉前向血流减少,冠状动脉所支配的区域心肌组织无灌注或灌注不良,微血管的持续阻塞,导致心肌坏死区域扩大,预后较差。研究发现,超声微泡在治疗冠状动脉无复流以及改善冠状动脉微循环灌注中具有一定优势,如 Li 等^[23]通过构建冠状动脉无复流动物模型,发现超声联合微泡可有效溶解血栓,改善微血管灌注,减小心肌梗死区域。Mathias 等^[24]首次在 PCI 前运用诊断性高机械指数 (high mechanical index, HMI) 脉冲联合微泡治疗急性 STEMI。试验组静脉注射超声微泡后,随机分为两组,一组用诊断性 HMI 脉冲在 PCI 前和术后照射心脏各切面并观察室壁运动,另一组用诊断性低机械指数 (low mechanical index, LMI) 脉冲观察 PCI 前和术后室壁运动情况,对照组常规行 PCI。经过 1 个月的随访发现 HMI 组的左心室射血分数明显高于 LMI 组和 PCI 组。在一项入选 303 例急性 STEMI 患者的随机对照试验中发现,PCI 前运用诊断性 HMI 脉冲联合微泡可明显提高血管再通率,减少梗死范围,并持续改善心脏收缩功能^[25]。HMI 超声脉冲联合微泡产生的生物学效应可促进局部一氧化氮释放,扩张微血管,溶解微血栓,改善心肌灌注,说明超声微泡可成为治疗冠状动脉微血管功能障碍的另一种方式。

4.2 超声微泡的靶向应用

超声微泡可作为药物或基因的载体到达特定组织,在超声靶向破坏效应介导下发生定点破裂并释放其内容物,声孔效应可使细胞膜通透性增加,促进药物摄取,基因转染;另外,微泡表面可装载抗体、糖类和 DNA 等配体,在超声辐射力作用下更好地与靶组织特异性结合,用于超声微泡靶向治疗和基因治疗^[26]。目前,超声微泡靶向治疗主要用于治疗各类肿瘤,在心血管方面的应用限于动物实验。如 He 等^[27]使用微泡作为氢气这一抗氧化物的载体注入心脏缺血再灌注 SD 大鼠模型中,通过超声影像学监控,利用微泡靶向破坏效应,使微泡内容物释放,随后观察到心肌梗死区域明显减小,心肌细胞坏死、炎症反应以及氧化损伤减少。Zhang 等^[28]通过微泡携带 shRNA 并联合微泡靶向破坏技术,成功地抑制心肌梗死动物模型中羟脯氨酸羟化酶表达,使得缺氧诱导因子-1 和血管

内皮生长因子等表达明显升高,减少心肌梗死面积,改善心功能。超声微泡的靶向治疗可增加靶组织药物浓度,提高疗效;超声微泡可作为载体通过转染抑制或激活某些基因表达,用于基因治疗,使个体化治疗成为可能。

5 超声体外震波

缺血性心肌病属于冠心病的一种特殊类型或终末期阶段,虽可用药物、PCI、CRT 或冠状动脉旁路移植术等缓解症状,改善心功能,但这些治疗方式始终无法使因长期缺血缺氧而减少的心肌或闭塞的血管再生,逆转心室重塑。因此,探索冠心病治疗新方法迫在眉睫。体外心脏震波治疗(cardiac shock-wave therapy, CSWT)利用低能和高压强的宽频超声脉冲,通过超声心动图定位心脏缺血部位,于心电活动的绝对不应期内向治疗靶区释放低能震波,利用其产生的空化效应和机械效应调节组织细胞结构,改善心功能。Nirala 等^[29]对 41 例接受 CSWT 的终末期慢性冠心病患者进行为期 6 年的随访,其中有 3 例因心力衰竭死亡,38 例完成随访,与对照组相比,CSWT 组患者的心功能、生活质量和临床症状均有改善,说明 CSWT 对终末期慢性冠心病患者有益。大量研究表明,CSWT 产生的生物学效应可刺激血管内皮细胞,上调血管内皮生长因子 mRNA 及其受体和内皮型一氧化氮合酶并激活相关信号转导途径,抑制氧化应激,促进缺血心肌处血管生成^[30],促进局部微循环重建。另外,CSWT 可抑制心肌梗死后心肌细胞凋亡和炎症因子释放,抑制心肌重构,持续改善心室功能^[31-32]。一项纳入 1 189 例患者的运用 CSWT 治疗冠心病的系统性回顾和 meta 分析显示,CSWT 可降低心绞痛分级,提高心肌灌注,增加运动耐量,改善慢性冠心病患者的生存质量^[33]。CSWT 是一种非侵入性疗法,重复性好,技术安全可行,可促进心脏侧支循环形成,改善心肌灌注,提高患者心功能,为缺血性心肌病带来新希望。

6 超声引导下的介入治疗

与 CT 和 MRI 等影像设备相比,超声设备具有轻便、经济节约、无放射性、实时定位和快捷准确等特点。因此,超声引导下的各类心血管疾病介入治疗逐渐受到各方关注。如超声引导下经皮心肌内室间隔射频消融术,也称为“LIWEN 术式”。“LIWEN 术式”经胸超声实时引导,将射频消融针经皮沿设定路径穿入室间隔,以 60~100 W 的能量消融肥厚心肌和支配前间隔心肌的血管并利用超声对消融进行实时监测,以解除室间隔肥厚,与室间隔切除术和无水乙醇室间

隔消融术相比,该术式更微创,可避免损伤传导束^[34]。Liu 等^[35]利用该术式治疗 15 例梗阻性肥厚型心肌病患者,经过 6 个月的随访后发现患者室间隔厚度和左心室流出道压差减小,NYHA 分级下降,运动耐量增加,为治疗肥厚型心肌病提供了新选择。2018 年 Wang 等^[36]报道了全球首例超声引导下经心尖 MitralStitch 系统植入人工腱索并实现二尖瓣缘对缘缝合治疗二尖瓣脱垂的病例。另外,超声引导下经导管介入治疗房间隔缺损、室间隔缺损和动脉导管未闭等结构性心脏病已在临床成功开展,充分发挥超声在治疗领域的优势,因无需使用造影剂和放射线,尤其适用于婴幼儿、育龄妇女和造影剂过敏人群。

7 总结和展望

随着超声生物学效应研究的逐渐深入,超声也从传统诊断学范畴进入治疗领域,并成功应用于临床多个学科,如 HIFU 肿瘤消融、超声微泡靶向治疗和 CSWT 等。虽然超声治疗心血管疾病仍存在不足,如部分研究局限于动物实验,超声治疗指数选择不当可使治疗无效,定位时图像清晰度易受声窗影响等。但大量研究表明,治疗性超声在体内发挥的生物学效应可调节组织和细胞微环境,具有非侵入性、可重复性和易操控性等特点,并最终使患者获益。相信随着技术的改进,超声医学和分子生物学等学科的不断发展,超声治疗心血管疾病将有更广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019,139(10):e56-e528.
- [3] Greillier P, Bawiec C, Bessière F, et al. Therapeutic ultrasound for the heart: state of the art [J]. *IRBM*, 2018,39(4):227-235.
- [4] Dixon AJ, Li J, Rickel JR, et al. Efficacy of sonothrombolysis using microbubbles produced by a catheter-based microfluidic device in a rat model of ischemic stroke [J]. *Ann Biomed Eng*, 2019,47(4):1012-1022.
- [5] Brown E, Lindner JR. Ultrasound molecular imaging: principles and applications in cardiovascular medicine [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019,21(5):30.
- [6] 夏青青,刘俐. 超声联合微泡辅助溶栓的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2019,40(4):564-568.
- [7] Maresca D, Lakshmanan A, Abedi M, et al. Biomolecular ultrasound and sonogenetics [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2018,9:229-252.
- [8] Arora PK, Hansen JC, Price AD, et al. An update on the energy sources and catheter technology for the ablation of atrial fibrillation [J]. *J Atr Fibrillation*, 2010,2(5):233.
- [9] Natale A, Pisano E, Shewchik J, et al. First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2000,102(16):1879-1882.
- [10] Quadri SA, Waqas M, Khan I, et al. High-intensity focused ultrasound: past,

- present, and future in neurosurgery[J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 44(2):E16.
- [11] Lu F, Huang W, Benditt DG. A feasibility study of noninvasive ablation of ventricular tachycardia using high-intensity focused ultrasound[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(5):788-794.
- [12] Yao Y, Qian J, Rong S, et al. Cardiac denervation for arrhythmia treatment with transesophageal ultrasonic strategy in canine models[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(2):490-499.
- [13] Greillier P, Ankou B, Bour P, et al. Myocardial thermal ablation with a transesophageal high-intensity focused ultrasound probe: experiments on beating heart models[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(12):2625-2636.
- [14] Brick AV, Braile DM. Chronic atrial fibrillation ablation with harmonic scalpel during mitral valve surgery[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2017, 32(1):22-28.
- [15] 郭继鸿. 超声无导线心脏起搏[J]. *临床心电学杂志*, 2014, 23(2):143-151.
- [16] 黄尚玮, 金奇, 潘文麒, 等. 超声无导线左心室内膜起搏[J]. *中华心律失常学杂志*, 2017, 21(2):177-180.
- [17] Reddy VY, Miller MA, Neuzil P, et al. Cardiac resynchronization therapy with wireless left ventricular endocardial pacing: the SELECT-LV study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(17):2119-2129.
- [18] Livneh A, Kimmel E, Kohut AR, et al. Extracorporeal acute cardiac pacing by high intensity focused ultrasound[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2014, 115(2-3):140-153.
- [19] Marquet F, Bour P, Vaillant F, et al. Non-invasive cardiac pacing with image-guided focused ultrasound[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:11-20.
- [20] Wu J, Xie F, Lof J, et al. Utilization of modified diagnostic ultrasound and microbubbles to reduce myocardial infarct size[J]. *Heart*, 2015, 101(18):1468-1474.
- [21] Chen X, Wu W, Wang S, et al. Magnetic targeting improves the therapeutic efficacy of microbubble-mediated obstructive thrombus sonothrombolysis[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(11):1752-1766.
- [22] Ma L, Wang Y, Zhang S, et al. Deep penetration of targeted nanobubbles enhanced cavitation effect on thrombolytic capacity[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 6:1043-1052.
- [23] Li H, Lu Y, Sun Y, et al. Diagnostic ultrasound and microbubbles treatment improves outcomes of coronary no-reflow in canine models by sonothrombolysis[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(9):e912-e920.
- [24] Mathias W, Tsutsui JM, Tavares BG, et al. Diagnostic ultrasound impulses improve microvascular flow in patients with STEMI receiving intravenous microbubbles[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(21):2506-2515.
- [25] Mathias W, Tsutsui JM, Tavares BG, et al. Sonothrombolysis in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(22):2832-2842.
- [26] Unger E, Porter T, Lindner J, et al. Cardiovascular drug delivery with ultrasound and microbubbles[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 72:110-126.
- [27] He Y, Zhang B, Chen Y, et al. Image-guided hydrogen gas delivery for protection from myocardial ischemia-reperfusion injury via microbubbles[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(25):21190-21199.
- [28] Zhang L, Sun Z, Ren P, et al. Localized delivery of shRNA against PHD2 protects the heart from acute myocardial infarction through ultrasound-targeted cationic microbubble destruction[J]. *Theranostics*, 2017, 7(1):51-66.
- [29] Nirala S, Wang Y, Peng YZ, et al. Cardiac shock wave therapy shows better outcomes in the coronary artery disease patients in a long term[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(2):330-338.
- [30] Hatanaka K, Ito K, Shindo T, et al. Molecular mechanisms of the angiogenic effects of low-energy shock wave therapy: roles of mechanotransduction[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(3):C378-C385.
- [31] Zhang Y, Shen T, Liu B, et al. Cardiac shock wave therapy attenuates cardiomyocyte apoptosis after acute myocardial infarction in rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(5):1734-1746.
- [32] Tepekoylu C, Primessnig U, Polzl L, et al. Shockwaves prevent from heart failure after acute myocardial ischaemia via RNA/protein complexes[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(4):791-801.
- [33] Burneikaite G, Shkolnik E, Celutkienė J, et al. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2017, 15(1):11.
- [34] Liu L, Zhou M, Zuo L, et al. Echocardiography Guided Liwen Procedure for the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in a patient with prior aortic valve replacement surgery: Liwen procedure for intra-myocardial radiofrequency ablation[J]. *Echocardiography*, 2018, 35(8):1230-1232.
- [35] Liu L, Li J, Zuo L, et al. Percutaneous intramyocardial septal radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(16):1898-1909.
- [36] Wang S, Meng X, Luo Z, et al. Transapical beating-heart mitral valve repair using a novel artificial chordae implantation system[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106(5):e265-e267.

收稿日期:2020-01-07

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2019 格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如须另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部