

体外反搏作用的新机制及其装置的新发展

伍贵富¹, 马虹¹, 王奎健², 郑振声¹

(中山大学 1. 附属第一医院心血管医学部//卫生部辅助循环重点实验室; 2. 中山大学医学院
生物医学工程教研室, 广东 广州 510080)

摘要: 体外反搏已被实践证明是一项安全、有效和经济的心、脑血管疾病治疗方法, 并于 2002 年正式纳入美国心脏协会/美国冠心病学会(AHA/ACC)的冠心病心绞痛临床治疗指南。作者近 10 年来研究证实: 体外反搏能提高血流切应力、改善血管内皮细胞功能、防止动脉粥样硬化性损伤; 在动脉粥样硬化实验猪模型上, 也证实了体外反搏不仅可以改善血流灌注, 还可以通过提高血流切应力, 调节一系列血管内皮活性物质, 达到保护血管内皮, 抑制动脉硬化的目的。上述新作用机制的发现, 促进了新型体外反搏装置的深入研制, 推进体外反搏的临床应用, 在冠心病、动脉粥样硬化性疾病的一级和二级预防领域中发挥着重要的作用。

关键词: 反搏; 血管内皮; 切应力; 动脉粥样硬化

中图分类号: R540.1

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)06-0606-04

New Mechanism of EECP Therapy and Exploration of Modern EECP Device

WU Gui-fu¹, MA Hong¹, WANG Kui-jian², ZHENG Zhen-sheng¹

(1. Department of Cardiology // The Key Lab on Assisted Circulation, The First Affiliated Hospital,
2. Department of Biomedical Engineering, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Enhanced external counterpulsation (EECP) has been proved to be an effective, safe, and economical therapy for the management of ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases, which was introduced in the AHA/ACC Guideline of Coronary Artery Disease in 2002. Recent decade, EECP has been proved to be able to augment shear stress of blood flow and thus improve the function of vascular endothelial cells (VEC), which in turn inhibits the progress of atherosclerosis. Based on our background of EECP study, we had recently documented on porcine models of atherosclerosis that the therapeutic effects of EECP on cardiovascular diseases lie not only in increasing coronary blood flow and promoting coronary collaterals, but in increasing shear stress of blood flow, regulating a series of reaction of shear-stress-responsive elements, inducing VEC repair mechanisms, improving VEC functioning, all of which contributes to the inhibition of the development of atherosclerosis. Those findings result in the development of a new model of EECP equipment serving not only in secondary, but primary prevention of atherosclerotic disease. The breakthrough we made by utilizing EECP therapy may bring a promising future of EECP in China for its technological development as well as its clinical promotion.

Key words: external counterpulsation; vascular endothelium; shear stress; atherosclerosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2006,27(6):606-609,624]

体外反搏治疗冠心病始自上世纪 60 年代初, 由美国哈佛大学 Soroff 教授等设计及研制, 目的是在心脏供血的舒张期把肢体血液驱回心脏, 增加心脏舒张期灌注, 改善心肌缺血。但当时研制的反搏

装置其舒张期反搏波振幅不高, 疗效不够满意。1980 年, 以中山医科大学为主的课题组联合广东省的科研单位, 成功研制具有我国自主知识产权的增强型体外反搏装置(EECP), 在心室舒张期, 通过

收稿日期: 2006-07-20

基金项目: 国家“十五攻关”项目(2001BA706B-07); 国家自然科学基金重点项目仪器专项(30127001)

作者简介: 伍贵富(1963-), 男, 副教授, 博士, 四川资阳人; 郑振声, 教授, 博士生导师, 通讯作者。E-mail: zhengsh@pub.guangzhou.gd.cn

对小腿、大腿及臀部的序贯加压,使舒张期反搏波压力升高至 150~170 mmHg,在治疗冠心病中取得显著疗效^[1]。我校研制的 EECP 自 1994 年获得美国 FDA 批准,进入美国市场并投入临床应用,2000 年美国医疗保健财政管理局 (HCFA) 批准 EECP 的治疗费用可以在 Medicare (美国居民 65 岁以上享受政府资助的医疗保险) 报销。自 1998 年 1 月,美国匹兹堡大学研究生院建立了“国际 EECP 病人登记中心 (IEPR)”,系统开展 EECP 的基础与临床研究。继美国之后,德、日、印尼、英、印度、以色列、沙特阿拉伯等 20 余个国家亦相继开展了 EECP 治疗冠心病、心力衰竭等疾病的研究。迄今为止,在美国和我国已经相继完成了 3 个与体外反搏有关的大型临床试验,即 MUST-EECP (the multicenter study of enhanced external counterpulsation) 研究,PEECH (prospective evaluation of EECP in congestive heart failure) 研究和 RECC (research of enhanced external counterpulsation in coronary artery disease) 研究。从循证医学的角度,证明了体外反搏在冠心病、心绞痛的确切疗效和在部分心力衰竭病人的良好效果。同时,我们相继承担并圆满完成了涉及体外反搏应用和设备研制开发的国家“九·五”和“十·五”科技攻关任务,以及国家自然科学基金重点项目和中山大学“十五·211 工程项目”,取得了一系列具有重要科研价值的学术资料。基于充分的循证医学证据,2002 年美国 ACC/AHA 正式将体外反搏疗法纳入冠心病心绞痛的临床治疗指南,成为确立体外反搏临床应用地位的重要标志。

与体外反搏临床应用的进展相对应,结合近 10 多年来血管医学研究的成果,我们对体外反搏在逆转血管内皮功能障碍,防治动脉粥样硬化性病变进展等方面的作用进行了系列而深入的研究,并在此基础上对体外反搏装置的设计进行积极改进,使其达到最优的血流动力学效应与临床疗效,现简要综述如下。

1 体外反搏作用机制的研究进展

1.1 体外反搏时的血流动力学特征及其对血管内皮细胞作用的生物力学基础

体外反搏是在心脏舒张期序贯地加压于小腿、大腿和臀部,驱动血液向主动脉返流,产生舒张期

增压波。由此出现的双脉动血流是体外反搏独特的血流动力学特征(图 1)^[2,3]。反搏过程中双脉动血流,既增加组织器官的血液灌流,又提高了血流切应力。这种双脉动方式及其强度对动脉系统的作用是其治疗方法不可能实现的。我们在急性心肌缺血动物模型上^[4,5],观察到体外反搏对犬头臂干动脉的切应力的影响,证实随着反搏时间的延长,心肌缺血犬头臂干动脉切应力的正向峰值、负向峰值、平均切应力和切应力的变化范围均显著增加,其中脉动切应力可高达 40~50 dyn/cm² (1 dyn/cm² = 0.1 Pa)。

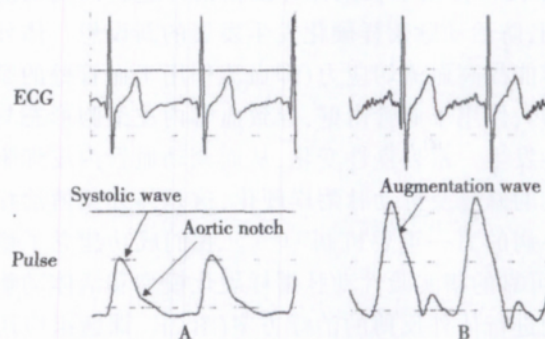


图 1 体外反搏过程中的动脉波形特征

Fig.1 EECP-induced waveform in arterial system

A: Normal aortic waveforms; B: EECP-induced aortic waveforms

体外反搏的双脉动血流及其切应力刺激对血管内皮的生长和损伤修复所带来的影响程度和范围目前还不十分清楚,但有两点可以肯定:其一,体外反搏增加了血流速度和切应力;其二,切应力的增加能促进血管内皮细胞合成并分泌、表达一系列有利于血管内皮修复、抗氧化、抗动脉粥样硬化损伤的生物活性物质^[6]。与此同时,血管内皮细胞被拉长,其长轴与流场方向趋向一致这种变化与切应力大小和持续时间有关。这种形态结构的变化可能是其功能变化的基础。我们近年在高胆固醇猪动物模型上完成的慢性体外反搏实验,进一步证实上述的对血管内皮的保护效应。

1.2 体外反搏对冠状动脉侧支循环的影响

EECP 显著提高舒张期冠状动脉灌注压,可直接使原已存在的血管吻合支开通,建立侧支循环;EECP 引起的高切应力可直接促使血管内皮细胞释放生长因子如血管内皮生长因子 (VEGF)、纤维细胞生长因子 (FGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、肝细胞生长因子 (HGF) 等,现认为 HGF 的促血管新生作用较 VEGF 更强大。血管生成和血

管新生是一极其复杂的病理生理过程,这些生长因子及 NO 在此过程中可能起重要作用。新生的血管发生重构,最终形成具有功能的侧支循环,其始动因素仍是切应力^[6-9]。

1.3 体外反搏对内皮功能的影响

体外反搏治疗冠心病机制过去主要认为是提高灌注压力,促进侧支循环,改善组织供血,改善血液流变学的异常。随着血管医学研究的飞速进展和长期的体外反搏应用实践,我们发现体外反搏的作用不仅仅在改善血流动力学效应本身,并于上世纪 90 年代初提出了长期体外反搏治疗逆转内皮功能失调,防治动脉粥样硬化发生发展的新设想。体外反搏能提高血流切应力(即血流作用于血管壁的摩擦力),作用于血管内壁,导致血管内皮细胞形态与功能发生一系列良性变化,从而调动血管内皮细胞功能的修复及抗动脉粥样硬化,这是体外反搏治疗冠心病的另一重要机制^[3,10-15]。我们成功建立了稳定、可靠的猪实验性动脉粥样硬化模型和活体动物长期进行体外反搏的治疗方案(图 2)。课题组应用基因芯片技术、蛋白组学分析技术、免疫组织化学、组织形态学、分子生物学,以及生物力学等研究手段,以提高血流切应力,改善血管内皮结构与功能完整为目标,发现并证实长期体外反搏治疗在明显增高血管内脉动切应力和平均切应力的同时,能下调实验动物的胆固醇水平,减轻腹主动脉内膜的粥样硬化损伤,保护冠状动脉内皮细胞和内膜下弹力纤维的完整性,进而通过提高血流切应力保护(或改善)血管内皮细胞形态,防止、阻抑脂质质的内膜下沉着,达到防治动脉粥样硬化的目的(图 3,图 4)^[3,16-18]。



图 2 动脉粥样硬化模型猪接受体外反搏治疗

Fig.2 Porcine model of atherosclerosis underwent ECCP therapy

Following protocol of 2 h every other day for total 32-36 h

在正常生理动脉血流切应力 ($>15 \text{ dyn/cm}^2$) 的作用下,血管内皮细胞呈梭形,排列整齐,其长轴与血流方向一致,所分泌的活性物质具有血管舒张、抗氧化、抗凝血/纤溶等抗动脉粥样硬化的作用,此为抗动脉粥样硬化的表型(phenotype);反之,在动脉血流切应力低($<4 \text{ dyn/cm}^2$)的情况下,血管内皮细胞呈多角形,排列不规则,主要分泌缩血管物质、炎症介质及粘附分子等,在动脉粥样硬化的发生、发展过程中起重要作用,是促动脉粥样硬化表型。

运动促进全身血流加速,使血流切应力提高。长期运动锻炼用于心血管病的康复与预防已有多年历史。20 世纪 90 年代以来运动医学的研究进一步证实:运动是通过提高血流切应力,促进血管内皮细胞功能,实现血管的保护和修复。通过运动防治动脉硬化体现回归自然,是非常合理的。然而运动并不适用于所有的人,有一定限制性。

体外反搏在心室舒张期通过对下肢进行序贯

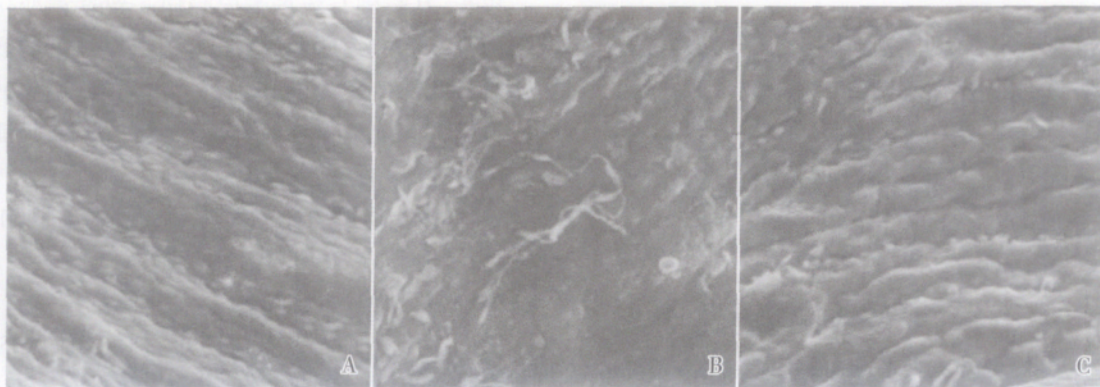


图 3 实验结束后 3 组动物冠状动脉前降支的扫描电镜图像比较

Fig.3 Scanning electronic microscopic findings of left anterior descending in pigs of three groups indicating the severity of endothelial damage by atherosclerosis

A: normal control; B: high-cholesterol model; C: high-cholesterol model plus ECCP

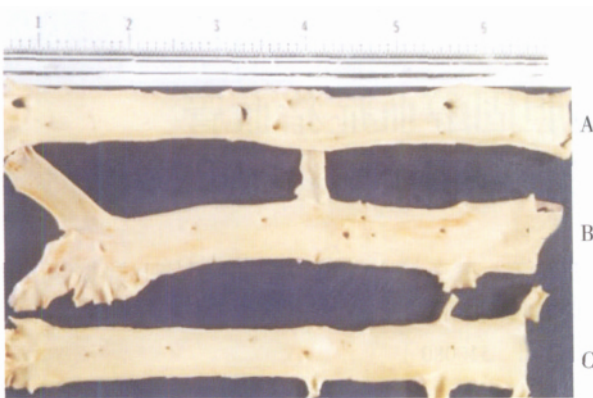


图 4 反搏治疗后 3 组动物腹主动脉苏丹 III 染色分析

Fig.4 Sudan III staining of porcine abdominal aorta

Color in pink red indicating different level of atherosclerotic development in three groups.

A: normal control; B: high-cholesterol model; C: high-cholesterol model plus EECp

性加压,可驱动血液形成双脉冲而灌注全身,压力高,血流速度快,可明显地提高血流切应力(即血流作用于血管壁的摩擦力),起到与运动相同的作用,使血管内皮细胞形态与功能发生一系列良性变化,从而保护血管内皮细胞,促进其修复,以发挥抗动脉粥样硬化的作用。

近 10 余年国内外学者通过临床或动物实验,发现体外反搏时血流切应力增高,测定血液中 PGI₂、NO、t-PA、SOD 等抗动脉粥样硬化物质显著增高;TXB₂、ET-1、Ang、ACE、MDA 等致动脉粥样硬化物质显著降低,证实 EECp 具有保护血管内皮功能的作用。EECP 可使严重冠心病患者血中的 NO 水平迅速升高达正常水平,并呈剂量依赖性。EECP 抑制氧化应激。几小时的 EECp 治疗即可使血中氧化应激标志物直线下降。目前尽管对 EECp 抑制氧化应激的机制尚不清楚,但活性氧可直接灭活 NO,因此推测,这是 EECp 升高 NO 的另一条途径。研究已证实,Ang 可引起氧化应激,灭活 NO。EECP 可使冠心病患者血中的 Ang 水平显著下降,从而提高 NO 水平^[12,13,19-24]。

2 反搏装置的改进与未来的发展方向

增强型体外反搏装置治疗冠心病已得到广泛应用。新一代体外反搏装置的研制已接近完成。根据前述 E 得 ECP 治疗机制研究结果,明确了 EECp 对心脑血管病防治作用的关键是通过提高血流切

应力,促进血管内皮细胞形态与功能的修复,以达到阻抑动脉粥样硬化的目的。因此,我们新一代的 EECp 的设计是以提高血流切应力为目标,设有专门检测血流切应力的装置,对每一个接受反搏治疗的病人,根据该装置检测的结果,优选出能获得最佳血流切应力的反搏参数,以用于该具体的病人的反搏治疗中,从而获得最大的治疗效果。此外,新一代体外反搏装置已备有较完善的预警系统,包括反搏中血压、脉搏、呼吸频率、血氧饱和度的监测,以保证防止反搏中血压过高,心力衰竭,肺淤血的发生,以保障病者的安全。

新型体外反搏的研制目标应该定位于在中老年人群冠心病动脉粥样硬化的应用和血管保健。体外反搏疗法应该成为冠心病及其它高危人群治疗策略的一个重要补充。在体外反搏疗法已经进入美国 ACC/AHA 冠心病心绞痛治疗指南以后,我国也应该广泛深入地开展一系列工作,早日确立体外反搏在临床治疗中的地位,确保体外反搏研究和应用的健康发展。

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,郑振声,杜志民,等. 容积型指脉波图监测及评价体外反搏效果的对照研究[J]. 生物医学工程学杂志, 1999,16(4): 493-496.
- [3] 伍贵富,郑振声,杜志民,等. 体外反搏的生物力学效应与血管内皮功能 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2005, 26(2): 121-124.
- [4] 王怀阳,郑振声. 体外反搏对剪切应力影响的实验研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2001, 18(4):520-522.
- [5] 王怀阳,郑振声. 体外反搏对缺血心肌穿壁血流影响的建模与仿真研究[J]. 山东生物医学工程, 2000, 19(3): 1-4.
- [6] WU G F, DU Z M, HU C H, 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:H248- H254.
- [7] 梁宏,伍贵富,李伟明.^{99m}Tc-MIBI 心肌断层定量显像与冠状动脉造影对体外反搏促新生血管形成作用的实验研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2002, 10(1): 43-45.
- [8] 伍贵富,杜志民,胡承恒,等. 长期体外反搏对犬急性心肌梗死心肌侧支循环的影响[J]. 中山医科大学学报, 2002, 23(6): 411-413.

(下转第 624 页 to page 624)

- origin[J]. *Int J Parasitol*, 2005, 35(11-12):1279-1294.
- [3] 孟锦绣, 李卓雅, 詹希美, 等. 广州管圆线虫成虫 cDNA 文库抗原基因的筛选[J]. *中国人兽共患病杂志*, 2004, 20(11):17-20.
- [4] SAMBROOK J, FRITSCH E F, MANIATIS T. *Molecular cloning. a laboratory manual* [M]. Vol 2. New York: Gold Spring Harbor Laboratory Press, 1989:55-56.
- [5] HELBOK R, PONGPAKDEE S, YENJUN S, et al. Chronic meningitis in Thailand. Clinical characteristics, laboratory data and outcome in patients with specific reference to tuberculosis and cryptococcosis [J]. *Neuroepidemiology*, 2006, 26(1):37-41.
- [6] MALEEWONG W, SOMBATSAWAT P, INTAPAN P M, et al. Immunoblot evaluation of the specificity of the 29-kDa antigen from young adult female worms *Angiostrongylus cantonensis* for immunodiagnosis of human angiostrongyliasis [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2001, 19(4):267-273.
- [7] EAMSOBHANA P, YOOLEK A, SUVOUTTHO S, et al. Purification of a specific immunodiagnostic *Parastrostrongylus cantonensis* antigen by electroelution from SDS-polyacrylamide gels[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2001, 32(2):308-313.
- [8] WONGKHAM C, MALEEWONG W, INTAPAN P, et al. Partially purified antigens of *Paragonimus heterotremus* for serodiagnosis of human paragonimiasis[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1994, 25(1):176-180.
- [9] 李华, 陈晓光, 沈浩贤, 等. 不同发育阶段广州管圆线虫的抗原分析[J]. *中国寄生虫病防治杂志*, 2005, 23(1):36-39.
- [10] ZHAO X C, GU J B, LI H, et al. Screening and identification of therapeutic effect evaluation antigens of angiostrongyliasis [J]. *南方医科大学学报*, 2006, 26(3):284-286, 289.
- [11] 肖刚, 张文敏, 张萌, 等. *MAGE-3* 基因的表达、纯化及其抗血清的制备[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2005, 26(2):176-179.

(编辑 张敏瑞)

(上接第 609 页 from page 609)

- [9] AKHTAR M, WU G F, DU Z M, et al. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(1):28-30.
- [10] 刘磊, 伍贵富, 周少春, 等. 体外反搏对犬血流脉动性和血管阻力的影响[J]. *生物医学工程学杂志*, 2002, 19(2):196-199.
- [11] 钱孝贤, 郑振声, 吴伟康, 等. 体外反搏对心肌梗死犬一氧化氮系统的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2000, 16(11):1217-1220.
- [12] 蒋涛, 顾熊飞, 马涧泉, 等. 体外反搏治疗失血性休克中一氧化氮合酶的变化[J]. *中国病理生理杂志*, 1998, 14(3):243-245.
- [13] WU G F, DU Z M, ZHENG Z S. A neurohormal mechanism for the effectiveness of enhanced external counterpulsation[J]. *Circulation*, 1999, 100(18-S1):1-832.
- [14] 伍贵富, 郑振声, 张苗青. 体外反搏对冠心病血管内皮细胞功能的影响[J]. *国际心血管杂志*, 1999, 1(1):32-35.
- [15] 张焰, 何小洪, 陈小林, 等. 体外反搏对高胆固醇血症猪动脉粥样硬化病理形态及核因子 B 表达的影响[J]. *中华病理学杂志*, 2006, 35(3):159-164.
- [16] 陈小林, 何小洪, 张焰, 等. 慢性体外反搏对高胆固醇血症猪动脉内皮细胞的影响[J]. *第一军医大学学报*, 2005, 25(12):1491-03.
- [17] 何小洪, 张焰, 陈小林, 等. 长期体外反搏对高胆固醇血症猪血管内皮细胞的保护作用及机制[J]. *中国康复医学杂志*, 2005, 20(10):730-733.
- [18] 陈燕铭, 钱孝贤, 吴伟康, 等. 体外反搏对心肌缺血犬血流动力学的影响及内皮素机制的探讨[J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(12):2350-2353.
- [19] 陆丽, 吴伟康, 郑振声. 蛋白激酶 C 在体外反搏保护缺血心肌中作用的实验研究[J]. *广州医学院学报*, 2003, 31(2):32-34.
- [20] 陆丽, 吴伟康, 郑振声, 等. 对心肌缺血与体外反搏时血管紧张素转换酶的研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2003, 22(3):168-171.
- [21] 陆丽, 吴伟康, 郑振声, 等. 局部肾素-血管紧张素系统在反搏治疗心肌缺血时的改变及其机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2002, 18(6):646-649.
- [22] 陆丽, 郑振声, 吴伟康, 等. 体外反搏对心肌缺血时血管紧张素转换酶的抑制作用[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(12):761-764.
- [23] 陆丽, 郑振声, 伍贵富, 等. 冠心病患者体外反搏治疗时血管紧张素系统与指脉的关系[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2005, 26(4):446-448.
- [24] 钱孝贤, 陈燕铭, 陈璘, 等. 体外反搏对心肌梗死犬一氧化氮和 cGMP 的作用[J]. *中华中西医杂志*, 2001, 2(3):205-207.

(编辑 张敏瑞)