

生理性缺血训练对冠心病患者循环血管内皮祖细胞的影响*

李咏雪¹ 林松² 陆晓¹ 励建安^{1,3} 肖明月¹ 李玲¹

摘要

目的:研究生理性缺血训练(PIT)对冠心病患者循环血管内皮祖细胞(EPCs)和血管内皮生长因子(VEGF)的影响。

方法:冠心病患者分为训练组(n=10)和对照组(n=10),均应用3个月常规药物治疗,其中训练组患者同时进行3个月的PIT。PIT采用高强度静力性握拳诱导上肢肌肉最大等长收缩运动,造成短暂的骨骼肌生理性缺血;每次握拳持续1min,放松1min,重复10次为1组,每天4组,每周5d,训练3个月。3个月前、后分别抽取患者外周血,采用流式细胞术检测外周血EPCs的数量,ELISA法检测血清VEGF的浓度。

结果:3个月前,两组患者外周血EPCs数量和VEGF浓度的差异均无显著性意义($P>0.05$)。经过3个月PIT,训练组患者EPCs数量增加到 $(0.044 \pm 0.016)\%$,明显高于基线水平($P=0.015$);VEGF浓度增加到 (98.5 ± 17.4) pg/ml,明显高于基线水平($P<0.01$)。而对照组3个月前、后EPCs数量和VEGF浓度均没有显著改变($P>0.05$)。对照组3个月后两指标均低于训练组3个月后的水平($P<0.05$)。3个月后两组患者EPCs数量与VEGF浓度均呈正相关($P<0.05$)。

结论:PIT可以增加冠心病患者循环EPCs的数量和VEGF的浓度,从而可能促进远隔缺血心肌侧支循环的生成。

关键词 生理性缺血训练;心肌缺血;内皮祖细胞;血管内皮生长因子;等长收缩运动

中图分类号:R541,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2012)-04-293-07

Effects of physiological ischemia training on circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary heart disease/LI Yongxue, LIN Song, LU Xiao, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2012, 27(4): 293—299

Abstract

Objective: To investigate the effects of physiological ischemia training (PIT) on the amount of circulating endothelial progenitor cells (EPCs) and the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with coronary artery disease (CAD).

Method: Twenty patients with CAD were divided into training group (n=10) and control group (n=10). The patients in training group enrolled three-month PIT, while patients in control group remained sedentary. PIT was induced by isometric exercise (handgrip) with maximal voluntary contraction. Circulation EPCs were measured with flow cytometry at baseline and after training. Plasma concentration of VEGF was determined by ELISA.

Result: EPCs increased significantly in training group to $(0.044 \pm 0.016)\%$ after training ($P=0.015$). VEGF levels in training patients also increased significantly after three-month PIT ($P<0.01$). A positive correlation was observed between the amount of EPCs and the level of VEGF in both groups after three-month PIT ($P<0.05$).

Conclusion: PIT could increase the amount of circulating EPCs and the level of VEGF in CAD patients, which may contribute to collateral angiogenesis in the remote ischemia heart region.

Author's address Dept. of Rehabilitation, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, 210029

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.04.001

*基金项目:国家自然科学基金课题,子课题(81070181)

1 南京医科大学第一附属医院康复医学科,210029; 2 南京市第一医院心内科; 3 通讯作者

作者简介:李咏雪,女,硕士研究生在读; 收稿日期:2012-02-01

Key word physiological ischemia training; myocardial ischemia; endothelial progenitor cell; vascular endothelial growth factor; isometric exercise

通过促进冠状动脉侧支生成来提高缺血性心机的血管储备是目前冠心病研究的热点之一。多个动物研究表明适当心肌缺血可以促进冠脉侧支循环的生成,是重要的心肌保护因素^[1-3]。但是,对于冠心病患者,无论何种直接诱发心肌缺血的活动都具有诱发过分缺血的危险,从而带来临床推广应用的伦理及安全性顾虑。国外研究表明猪的正常肢体产生4次、每次5min的缺血可减少心肌梗面积,改善心脏功能,但机制未明^[4-5]。为此,本课题提出一种既可以避免直接诱发心肌缺血,又致力于促进远隔侧支循环生成的运动方式,称为生理性缺血训练(physiological ischemia training, PIT),即反复在正常骨骼肌造成短暂的生理性缺血,通过训练的远隔作用来促进病理性缺血部位的侧支循环生成^[6-7]。等长收缩运动是人类的基本运动形式,其特征是运动时肌肉张力增高,而肌肉长度基本不变。肌肉张力增高使穿行于肌肉内的血管阻力增大,可以导致不同程度的血流障碍,从而产生暂时的可逆性骨骼肌生理性缺血^[8]。本课题组前期研究中证实了等长收缩或袖带加压诱发的PIT的远隔侧支生成作用^[9];但以动物实验为主,缺乏临床研究。

循环血管内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是血管内皮细胞的前体细胞,参与出生后的血管新生过程^[10]。成人EPCs主要存在于骨髓,在组织缺血状态下EPCs可从骨髓释放进入外周血循环,通过归巢机制至靶器官,产生促进血管新生的作用^[11]。有研究发现急性心肌梗死及急性冠脉综合征后患者外周血EPCs显著提高^[12]。Lambiase等^[13]的研究证实侧支循环不充分(CFI<0.25)的冠心病患者循环EPCs数量显著低于侧支循环较充分的患者(CFI≥0.25)。证实了EPCs在侧支循环生成中的重要作用。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前特异性最强的一种促血管生长因子,在运动、缺血、缺氧及血管损伤时能促进EPCs的增殖、迁移及诱导血管生成^[14-15]。Adams等^[16]的研究提示,诱发心肌缺血的运动训练可以促

进冠心病患者VEGF表达的增加,同时诱发外周血EPCs数量的增加。本课题组前期研究也表明猪缺血阈强度运动可增加缺血心机的侧支血流量和VEGF的表达^[17-19];心肌缺血的兔模型进行4周PIT后发现VEGF和EPCs增加及心脏毛细血管的新生,认为VEGF可诱发外周血EPCs归巢到远隔缺血心机并促进心机侧支循环的开放^[20]。因此,本研究旨在探讨等长收缩诱发的PIT对冠心病患者循环EPCs数量和VEGF表达的影响,为研究PIT最终应用于心血管康复临床提供证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

于2010年8月至2011年9月选择冠心病患者20例,年龄(66.9±10.2)岁;男17例,女3例。入选标准:①所有患者均经冠状动脉造影确诊,并证实有一支或多支血管完全闭塞;②闭塞时间大于3个月;③近3个月未发生急性心肌梗死;④纽约心脏病协会功能分级小于4级。排除标准:①先天性心脏病、室壁瘤、心脏瓣膜病;②室性心动过速、严重心律失常、不稳定性心绞痛、心功能衰竭;③未控制的高血压或高血压危象;④上肢运动功能障碍患者。所有患者均知情同意参加本研究,并获得江苏省人民医院伦理委员会批准。

冠心病患者的一般临床资料见表1。训练组患者年龄(66.5±5.1)岁,男8例,女2例;对照组患者年龄(67.2±13.8)岁,男9例,女1例。在基线水平,两组患者的左室射血分数、心血管疾病危险因素和用药情况的差异均没有显著性意义($P>0.05$)。

1.2 研究方案和标本采集

所有患者随机分为训练组和对照组,各10例。两组患者均应用3个月常规药物治疗,其中训练组患者同时进行3个月的PIT。3个月前、后均抽取患者外周血两管,其中抗凝管中注入2ml血,即刻送往实验室进行EPCs的检测;分离胶促凝管中注入5ml血,静置20min后以2000转/min速度离心10min,取血清分装标记后放置-70℃冰箱保存待检。

表1 两组患者的一般临床资料 ($\bar{x} \pm s$)

	训练组(n=10)	对照组(n=10)	P
年龄(岁)	66.5 ± 5.1	67.2 ± 13.8	0.884
性别(男/女)	8/2	9/1	0.531
BMI指数	22.8 ± 1.7	22.5 ± 1.9	0.776
收缩压(mmHg)	135.5 ± 12.8	132.5 ± 17.4	0.665
舒张压(mmHg)	81.5 ± 10.0	79.0 ± 13.1	0.637
LVEF(%)	48.7 ± 14.3	46.2 ± 12.7	0.685
NYHA分级(1/2/3/4)	2/6/2/0	1/6/3/0	0.766
病史[n(%)]			
高血压	7(70%)	8(80%)	0.606
糖尿病	3(30%)	4(40%)	0.639
高血脂	4(40%)	3(30%)	0.639
吸烟	2(20%)	4(40%)	0.329
用药情况[n(%)]			
阿司匹林	10(100%)	9(90%)	0.305
ACEI/ARB	7(70%)	8(80%)	0.606
钙离子拮抗剂	3(30%)	4(40%)	0.639
ADP受体拮抗剂	7(70%)	5(50%)	0.361
β-受体阻滞剂	5(50%)	4(40%)	0.653

注:组间比较采用 t 检验或 χ^2 。BMI:体质指数;LVEF:左心室射血分数;NYHA 分级:纽约心脏病协会功能分级;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体拮抗剂;ADP受体拮抗剂:二磷酸腺苷受体拮抗剂。

1.3 生理性缺血训练方案

采用最大自主等长收缩握拳运动,产生短暂的骨骼肌缺血,从而达到PIT的目的。在训练过程中患者一只手持握力器用主观最大努力持续握拳并计数,每次持续1min,放松1min,重复10次为一组;换另一侧肢体握拳再做1组;每天2次,共4组;每周训练5d,训练3个月。运动中要求保持自然呼吸,避免憋气。

1.4 流式细胞术检测外周血EPCs

从抗凝管的全血标本中吸取100 μ l到离心管中,加入20 μ l CD45抗体(BD公司,美国)用于设门,然后加入20 μ l FITC标记的鼠抗人单克隆CD34抗体(BD公司,美国)和20 μ l PE标记的KDR/ VEGFR-2鼠抗人单克隆抗体(BD公司,美国),震荡混匀,室温避光孵育15min。将流式检测专用红细胞溶解液用去离子水稀释10倍后,加入1ml用于溶解红细胞,震荡混匀,室温避光放置12min。然后以1500转/min速度离心5min后弃上清,加入0.5ml的NaCl液,最后利用FACSCalibur流式细胞仪(BD公司,美国)检测分析CD34+/KDR+双标记阳性细胞(即EPCs)的百分比,以EPCs占外周血有核细胞的百分比代表外周血EPCs的数量。

1.5 ELISA法检测血清VEGF

采用ELISA试剂盒(R&D公司,德国)进行血清VEGF的检测。从冰箱取出试剂盒和血清,室温复温平衡30min。在酶标包被板的标准品孔中加入50 μ l标准品,样本孔中依序加入10 μ l样本和40 μ l样本稀释液,空白孔中不加;37 $^{\circ}$ C恒温箱温育30min。然后用洗涤液洗板4次后加入50 μ l酶标工作液,37 $^{\circ}$ C恒温箱温育30min。再用洗涤液洗板4次后加入50 μ l显色液A、B,37 $^{\circ}$ C显色15min。最后加入50 μ l终止液,15min内于酶标仪(CliniBio,澳大利亚)用450nm波长测量各孔的OD值,然后计算血清VEGF的浓度。

1.6 心率和血压的检测

3个月前、后分别记录训练组患者进行PIT前(安静)、PIT时、PIT后(10min后)的心电图、心率、收缩压和舒张压。PIT训练过程中心率和血压的增量=PIT时数值-安静时数值。

1.7 统计学分析

采用SPSS10.0统计软件进行分析。两组一般临床资料的比较使用 t 检验和 χ^2 检验;3个月前后两组EPCs数量和VEGF浓度的比较均采用 t 检验(包括组内及组间的比较);3个月后两组EPCs与VEGF的相关性使用Pearson相关分析;3个月前训练组PIT各时间点心率、血压的变化采用方差分析;3个月前、后训练组PIT心率、血压增量的变化采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 3个月前、后EPCs数量和VEGF浓度

3个月前,两组患者外周血EPCs数量和VEGF浓度的差异无显著性意义($P > 0.05$)。经过3个月PIT,训练组患者EPCs数量增加到(0.044 ± 0.016)%,VEGF浓度增加到(98.5 ± 17.4)pg/ml,均明显高于基线水平($P < 0.05$)。而对照组3个月前、后EPCs数量和VEGF浓度均没有显著改变($P > 0.05$)。3个月后,对照组均低于训练组的水平($P < 0.05$)。见表2。

2.2 患者EPCs数量与VEGF浓度的相关性

相关性分析显示(图1),3个月后训练组患者EPCs数量随着VEGF浓度的增加而增加($r = 0.727$, $P = 0.017$);同样的,对照组患者EPCs数量与VEGF

表2 3个月前、后两组EPCs数量和VEGF浓度的变化

组别	EPCs(%)			VEGF(pg/ml)		
	3个月前	3个月后	P	3个月前	3个月后	P
训练组	0.028 ± 0.009	0.044 ± 0.016 ^①	0.015	65.3 ± 15.1	98.5 ± 17.4 ^②	0.000
对照组	0.027 ± 0.008	0.030 ± 0.010	0.515	61.6 ± 13.9	66.5 ± 13.9	0.438

注:组内和组间比较均采用t检验;P值为同一组内3个月训练前后比较;训练组与对照组3个月后EPCs的比较,①P<0.05;训练组与对照组3个月后VEGF的比较,②P<0.01。

浓度呈正相关($r=0.785, P=0.007$)。

2.3 等长收缩运动的安全性

训练组患者在PIT训练过程中舒张压和心率有显著上升($P<0.01, P<0.05$);收缩压有上升趋势,但无显著性差异。训练后10min恢复到安静水平(表3)。训练组患者在3个月PIT训练前后心率、血压增量有下降趋势,但差异没有显著性意义(表4)。训练组患者在3个月的PIT训练过程中均没有心肌缺血的心电图和临床表现。

图1 3个月后两组EPCs与VEGF的关系
(训练组:P=0.017,对照组:P=0.007)

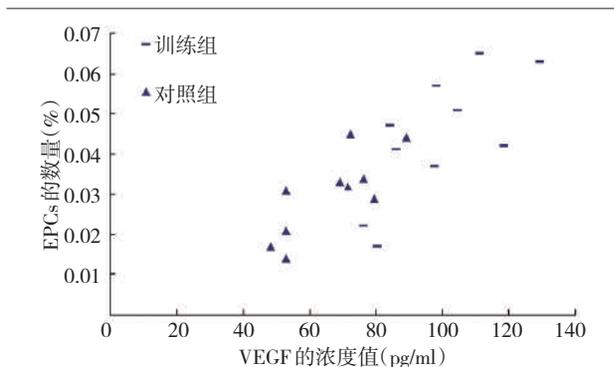


表3 训练组患者PIT时心率、血压的变化 ($\bar{x} \pm s$)

	PIT前(安静)	PIT时	PIT后	P
心率(次/min)	72.4 ± 5.4	82.2 ± 4.7 ^①	73.0 ± 5.2 ^②	0.000
收缩压(mmHg)	135.5 ± 12.8	142.6 ± 11.8	137.3 ± 12.3	0.420
舒张压(mmHg)	81.5 ± 10.0	92.2 ± 8.3 ^①	83.0 ± 9.8 ^②	0.035

注:均数比较均采用方差分析;P值为每个指标在各时间点的比较;安静与PIT时的比较,①P<0.05;PIT时与PIT后的比较,②P<0.05。

表4 3个月前、后训练组PIT时心率、血压增量的变化 ($\bar{x} \pm s$)

	3个月前增量	3个月后增量	P
Δ心率(次/min)	9.8 ± 3.8	8.9 ± 3.4	0.586
Δ收缩压(mmHg)	7.1 ± 2.4	6.6 ± 3.1	0.688
Δ舒张压(mmHg)	10.7 ± 4.2	9.2 ± 2.7	0.358

注:增量=PIT时数值-安静时数值;均数比较均采用t检验;P值为各指标3个月前、后增量的比较。

3 讨论

冠心病患者心肌缺血区域形成有效的侧支循环是缺血心肌的自我保护机制,也是重要的治疗机制。缺血不仅是病理现象,也可以是短暂血管闭塞的生理现象。多个动物研究表明适当的局部心肌缺血可以促进冠状动脉侧支循环的生成,是重要的心肌保护因素^[1-3]。而局部心肌无缺血者侧支循环不生成^[21]。临床研究也发现心绞痛患者(反复心肌缺血)发生心肌梗死比例较小,无心绞痛发作者容易发生大面积甚至致死性心肌梗死^[22-23],现有研究还发现冠状动脉急性缺血90s内即可有固有侧支开放^[24],冠状动脉慢性闭塞90d可产生新的侧支循环^[25]。尽管适当的局部心肌缺血可促进局部侧支循环生成,但是由于冠心病患者病情的严重性不一,在缺血的病理基础上继续施加缺血存在较大的风险。有研究表明正常肢体生理性缺血可以减少心肌梗死面积,保护心肌;即远距离器官或组织的短暂缺血可以产生对抗靶器官致死性缺血的保护作用^[5,26]。我们在刚刚结题的国家自然科学基金(30570893)的研究中证实,正常肢体单纯骨骼肌缺血及等长收缩运动诱发的骨骼肌缺血可通过远隔作用诱导缺血心肌及骨骼肌侧支循环的生成^[9],减少心肌梗死面积。为此我们提出将这种致力于促进远隔侧支循环形成的反复性生理性缺血称之为PIT,即反复在正常骨骼肌造成暂时缺血,造成训练的远隔作用,促进病理性缺血部位的侧支循环生成^[7,20,27]。但上述结果均为动物试验的研究结果。目前PIT应用于临床冠心病患者尚未见报道。

等长收缩运动是人类的基本运动形式^[28],其特征是运动时肌肉张力增高,而肌肉长度基本不变。由于肌肉张力增高,穿行于肌肉内的血管阻力增大,可以导致不同程度的血流障碍。40%最大等长收缩强度已达到阻断肢体局部血流的最大限度^[29]。因此这一运动形式可以作为PIT的生理模型。以往在冠

心病的康复训练中,等长收缩运动由于可引起较高的心率及血压反应,而被排除在心脏康复训练计划外。但我们在前期的研究中发现等长收缩运动时其舒张压反应较等张运动高,理论上可以通过增加冠脉灌注压促进固有侧支开放^[28,30]。我们在前期的小动物研究中还发现电刺激产生的等长收缩运动诱导生理性骨骼肌缺血训练可以促进 VEGF 分泌,通过血液循环发挥远隔作用,促进远隔的骨骼肌和心肌病理性缺血部位的侧支循环形成^[9]。但这一结果来源于动物,其冠脉结构与人类相差甚远,其次电刺激诱导的等长收缩与生理性的等长收缩有差距,不能排除电刺激对结果的干扰。本研究让冠心病患者进行等长收缩诱导的 PIT 训练,结果提示 PIT 训练过程中血压和心率的上升在合理的范围,并且患者在 3 个月 PIT 训练过程中均没有心肌缺血的心电图和临床表现。有研究发现等长收缩运动可以改善血流动力学指标^[31-32];本研究训练组患者在 3 个月 PIT 训练前后心率、血压增量的差异虽没有显著性意义,但有下降趋势。说明等长收缩运动诱发的骨骼肌短暂的生理性缺血对冠心病患者是安全的。

循环 EPCs 是侧支循环生成的细胞学基础。在组织缺血状态下,EPCs 可从骨髓释放进入外周血循环,推测可通过归巢机制迁移至靶器官,产生促进血管新生的作用^[33]。有研究发现急性心肌梗死及急性冠脉综合征后患者外周血 EPCs 有显著提高^[34],心脏 X 综合征的患者循环血液内 EPCs 的含量与正常组相比也有显著增加^[35],提示 EPCs 介导的组织及血管修复是严重缺血后的生理反应。有研究证实侧支循环不充分的冠心病患者循环 EPCs 数量显著低于侧支循环较充分的患者,证实了 EPCs 在侧支循环生成中的重要作用^[36]。Sandri 等^[37]发现有缺血疾病的患者进行缺血性运动训练(运动至出现下肢跛行)后 EPCs 增加,进行非缺血性训练后 EPCs 不改变,结果提示运动时的缺血刺激是促进 EPCs 归巢效应的前提。本课题组前期研究发现 PIT 可促进心肌缺血兔循环 EPCs 的增加,提取外周血 EPCs 进行铁离子标记后注入外周血,示踪观察到 EPCs 归巢到缺血心肌(国家自然科学基金 30570893)。本研究的患者经过 3 个月的 PIT 后,循环 EPCs 数量显著增加考虑主要是等长收缩诱发的反复生理性缺血可以刺激

EPCs 从骨髓释放进入外周血循环,这些 EPCs 很可能通过归巢效应到达患者病理性缺血的心肌部位,从而促进血管新生。

VEGF 是最重要的促血管生长因子,在小动脉生成及血管新生过程中均起重要作用^[38]。本课题组前期研究发现兔心肌缺血刺激使心肌 VEGF 表达增高,同时也使邻近组织和远隔组织的表达增加^[39];血液与心肌、肝脏 VEGF 水平具有相关性^[40]。这些结果提示缺血刺激不仅导致局部组织的 VEGF 增加和血管储备改善,也可以导致 VEGF 的远隔表达。本研究训练组冠心病患者经过 3 个月的 PIT 后 VEGF 的浓度上升,而对照组患者的浓度没有显著改变。虽然 PIT 的训练部位是肢体骨骼肌,但这种生理性缺血刺激诱导生成的 VEGF 很可能可以远隔表达到达缺血心肌,从而造成远隔部位侧支循环的形成。

有研究提示冠心病患者外周血 VEGF 表达的增加可以促进循环 EPCs 数量的增加^[16]。虽然促进 EPCs 从骨髓释放的分子生物学机制尚不清楚^[11],但有一系列的研究表明 VEGF 可能是主要的促内皮祖细胞释放的分子^[41],VEGF 很可能通过 EPCs 表面的 VEGF 受体 Flk-1 与 EPCs 的募集与归巢之间存在密切关系^[42]。离体研究发现体外培养中,VEGF 浓度与 EPCs 的增殖率呈正相关^[43]。Shintani 等^[44]发现急性心肌梗死患者外周血 EPCs 与 VEGF 水平呈正相关。Hiasa 等^[45]报告缺血导致的血管新生是 VEGF 和 EPCs 协同作用的结果。本研究 3 个月后两组患者外周血 EPCs 的数量与 VEGF 的浓度也呈正相关。故 PIT 诱发增加的 VEGF 可能是促进外周血循环中所增加的 EPCs 归巢到远隔病理性缺血心肌的机制之一,从而促进缺血心肌侧支循环的生成。

本研究的创新在于首次把 PIT 应用于临床患者;并发现 PIT 可以增加冠心病患者循环 EPCs 数量和 VEGF 浓度,可能通过 VEGF 的远隔表达和 EPCs 的归巢作用,促进远隔缺血心肌侧支循环的生成。这种训练方式可望给不耐受或者无力承担相关药物治疗、介入治疗、手术治疗和生物学治疗的心肌缺血患者开创一条安全有效的全新治疗途径;并且可望在药物应用的同时,协助延缓或逆转病情向心肌梗死发展的进程,减轻病变,保持及改善心功能。

本研究的主要局限是没有对患者骨骼肌、血液

和心肌的EPCs和VEGF进行示踪研究。因此对于血液EPCs和VEGF的升高是否来源于骨骼肌缺血刺激以及血液中增加的VEGF是否促进EPCs归巢至缺血心肌尚无法最后定论。但是训练组患者经过3个月PIT外周血EPCs和VEGF形成的作用超越了对照组患者,这个附加作用充分提示其物质基础是来自于骨骼肌的缺血刺激;具体机制的阐明有待进一步研究。

参考文献

- [1] Matsunaga T, Wartier DC, Tessmer J, et al. Expression of VEGF and angiopoietins-1 and -2 during ischemia-induced coronary angiogenesis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003,285(1): 352—358.
- [2] Toyota E, Wartier DC, Brock T, et al. Vascular endothelial growth factor is required for coronary collateral growth in the rat[J]. *Circulation*,2005,112(14):2108—2113.
- [3] Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, et al. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia[J]. *Cardiovasc Res*,1999,43(1):44—57.
- [4] Moses MA, Addison PD, Neligan PC, et al. Mitochondrial KATP channels in hindlimb remote ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2005,288(2):H559—567.
- [5] Li SJ, Wu YN, Kang Y, et al. Noninvasive limb ischemic preconditioning protects against myocardial I/R injury in rats [J].*J Surg Res*,2010,164(1):162—168.
- [6] Zhao Y, Li J, Lin A, et al. Improving angiogenesis and muscle performance in the ischemic limb model by physiological ischemic training in rabbits[J]. *Am J Phys Med Rehabil*,2011, 90(12): 1—10.
- [7] Lin A, Li J, Zhao Y, et al. Effect of physiologic ischemic training on protection of myocardial infarction in rabbits[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2011, 90(2):97—105.
- [8] Nakada M, Demura S, Yamaji S, et al. Relationships between force curves and muscle oxygenation kinetics during repeated handgrip[J]. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*, 2004, 23: 191—196.
- [9] Shen M, Gao J, Li J, et al. Effect of ischemic exercise training of normal limb on angiogenesis of pathological ischemic limb in rabbit[J]. *Clin Sci*,2009, 5(117):201—208.
- [10] Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*,2003,348(7): 593—600.
- [11] Mobius-Winkler S, Höllriegel R, Schuler G. Endothelial progenitor cells: implications for cardiovascular disease[J]. *Cytometry A*,2009,75(1):25—37.
- [12] Werner N, Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2006, 26(2):257—266.
- [13] Lambiase PD, Edwards RJ, Anthonopoulos P, et al. Circulating humoral factors and endothelial progenitor cells in patients with differing coronary collateral support[J]. *Circulation*,2004, 109(24): 2986—2892.
- [14] Kalka C, Tehrani H, Laudenberg B, et al. VEGF gene transfer mobilizes endothelial progenitor cells in patients with inoperable coronary disease[J]. *Ann Thorac Surg*,2000,70(3): 829—834.
- [15] Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training[J]? *J Appl Physiol*, 2004,97(3):1119—1128.
- [16] Adams V, Lenk K, Linke A, et al. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(4):684—690.
- [17] 袁红洁,励建安,黄澎,等.有氧训练对慢性冠状动脉狭窄猪心肌血管内皮生长因子表达的影响[J].*中国康复医学杂志*,2002,17(2):72—86.
- [18] 黄澎,励建安,袁红洁,等.有氧运动训练对慢性冠状动脉狭窄后侧支循环生成的初步研究[J].*中国康复医学杂志*,2001,17(1): 22—25.
- [19] Lu X, Wu T, Huang P, et al. Effect and mechanism of intermittent myocardial ischemia induced by exercise on coronary collateral formation[J]. *Am J Phys Med Rehabil*,2008,87(10): 803—814.
- [20] Wan C, Li J, Yi L, et al. Enhancement of homing capability of endothelial progenitor cells to ischaemic myocardium through physiological ischaemia training[J]. *J Rehabil Med*, 2011,43(6): 550—555.
- [21] Cohen MV. Training in dogs with normal coronary arteries: lack of effect on collateral development[J]. *Cardiovasc Res*, 1990,24(2):121—128.
- [22] Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning[J]. *Circulation*,1995,91(2):291—297.
- [23] Kobayashi Y, Miyazaki S, Itoh A, et al. Previous angina reduces in-hospital death in patients with acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*,1998,81(2):117—122.
- [24] Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects[J]. *J Am Coll Cardiol*,1985,5(3):587—592.
- [25] Werner GS, Ferrari M, Betge S, et al. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion[J].*Circulation*, 2001, 104(23): 2784—2790.
- [26] Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo[J]. *Circulation*,2002,106(23):2881—2883.
- [27] 苏娟,励建安,沈梅,等.生理性缺血训练促进心肌缺血模型

- VEGF 表达的时间规律[J].中国康复医学杂志,2008,23(9):774—776.
- [28] 励建安,赵伟英,周士枋,等. 冠心病患者等长收缩运动与心肌缺血的关系[J].中华物理医学与康复杂志,2000,22(2):69—72.
- [29] 韩良,励建安,余滨滨,等. 等长收缩负荷对家兔股动脉固有侧支循环开放的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2010,32(1):13—16.
- [30] 赵伟英,励建安,周士枋,等. 血浆内源性阿片肽对冠心病患者等长收缩运动心血管反应的调控[J].中国康复医学杂志,1999,14(2):23—24.
- [31] Devereux GR, Wiles JD, Swaine IL. Reductions in resting blood pressure after 4 weeks of isometric exercise training [J]. Eur J Appl Physiol,2010,109(4):601—606.
- [32] Kelley GA, Kelley KS. Isometric handgrip exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Hypertens,2010,28(3):411—418.
- [33] Möbius Winkler S, Höllriegel R, Schuler G, et al. Endothelial progenitor cells: implications for cardiovascular disease[J]. Cytometry A, 2009, 75(1):25—37.
- [34] Werner N, Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy[J]? Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(2):257—266.
- [35] Huang PH, Chen YH, Chen YL, et al. Vascular endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiac syndrome X[J]. Heart, 2007, 93(9):1064—1070.
- [36] Lambiase PD, Edwards RJ, Anthopoulos P, et al. Circulating humoral factors and endothelial progenitor cells in patients with differing coronary collateral support[J]. Circulation,2004, 109(24): 2986—2892.
- [37] Sandri M, Adams V, Gielen S, et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes[J]. Circulation,2005,111:3391—3399.
- [38] Zhang QX, Magovern CJ, Mack CA, et al. Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in omentum: mechanism of the omentum-mediated angiogenesis[J]. J Surg Res,1997, 67(2) :147—154.
- [39] 刘元标,励建安,路鹏,等. 家兔短暂性心肌缺血后 VEGF 蛋白表达的空间规律[J].中国康复医学杂志,2004,19(6):422—425.
- [40] 路鹏,励建安,刘元标,等. 心肌短暂缺血后血管内皮生长因子表达的时间规律[J].中华物理医学与康复杂志,2004,26(10):577—580.
- [41] Khakoo AY, Finkel T. Endothelial progenitor cells[J]. Annu Rev Med,2005,56:79—101.
- [42] Kawamoto A, Losordo DW. Endothelial progenitor cells for cardiovascular regeneration[J]. Trends Cardiovasc Med,2008,18(1): 33—37.
- [43] Kaushal S, Gilad EA, Krtsine JG, et al. Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo[J]. Nature Medicine,2001,7(9):1035—1040.
- [44] Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2001,103(6): 897—903.
- [45] Hiasa K, Ishibashi M, Ohtani K, et al. Gene transfer of stromal cell-derived factor-1alpha enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: next-generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization[J]. Circulation, 2004,109(20):2454—2461.



运动创伤、关节镜手术护理及康复培训班通知

为提高医院康复医疗服务能力和水平,解决临床医生对康复护理工作不能紧密配合迅速发展的临床工作的遗憾,满足人民群众日益增长的康复医疗和护理需求,北京大学第三医院运动医学研究所拟于2012年6月15—17日在北京举办“运动创伤及关节镜手术护理及康复培训班”。

授课内容:现代骨关节康复进展;前交叉韧带术后感染的康复;髋关节骨关节病患者康复;膝关节置换术后的康复;肩、肘关节术后康复原则;关节功能的评定和训练方法;运动创伤后个性化康复的重要性;营养在康复中的作用;临床护理工作中健康教育的评价;康复时机选择及康复护理的内容;护士在康复中的作用;围术期康复护理管理的方法及实施;一对一徒手康复训练辅导练习。

费用:培训注册费(含资料费)1000.00元;食宿统一安排,费用自理。

报名方式:联系人:李菲;电话:010-52460587,13910570090;邮件:lily-li@win-conference.net

学分:培训结束按国家规定授予相应继续教育 I 类学分 8 学分。

北京大学第三医院运动医学研究所