

·临床研究·

有氧康复运动疗法对冠脉成形术后患者血清超氧化物歧化酶活性及泛素水平影响的临床研究*

韩呈武¹ 侯来永² 孔 晶³ 程文立^{4,6} 陈 莉⁴ 陈 刚² 姜国臣⁵ 彭靖嫔⁵ 李 鸿³

摘要

目的:探讨有氧康复疗法对冠心病冠脉成形术(PCI)后患者血清超氧化物歧化酶活性、泛素水平及炎症因子(NF- κ B)的影响。

方法:选择96例冠心病接受PCI患者。分为有氧康复运动组(治疗组)48例和单纯PCI对照组48例。6、12个月后均采用了Bruce方案亚极量分级运动试验进行康复评定,并测定血清超氧化物歧化酶SOD活性、NF- κ B及泛素水平的表达,彩色多普勒超声探测肱动脉内皮功能。12个月后行冠脉造影术判定相关血管的动脉粥样硬化进展情况。

结果:随访12个月后,①与对照组比较,治疗组患者的血清SOD活性显著升高($178\pm 19\mu\text{l}$ vs $163\pm 21\mu\text{l}$, $P<0.01$)、单核细胞NF- κ B mRNA表达(0.79 ± 0.7 vs 1.38 ± 0.8)及泛素水平($3.7\pm 1.8\text{ng/ml}$ vs 6.3 ± 1.9 , $P<0.01$)显著降低;②运动试验评定:治疗组运动时间($16.3\pm 1.5\text{min}$ vs $13.6\pm 1.7\text{min}$, $P<0.01$)、运动耐量($17.1\pm 1.5\text{METs}$ vs $14.7\pm 1.8\text{METs}$, $P<0.01$)均显著高于对照组,自感用力度分级(9.3 ± 0.6 vs 12.2 ± 1.9 , $P<0.01$)显著低于对照组;③治疗组内皮依赖性舒张功能指标血流介导的血管舒张功能(FMD)较对照组明显改善($8.3\%\pm 1.9\%$ vs $6.0\%\pm 1.7\%$, $P<0.01$)。

结论:冠心病PCI后患者经有氧康复运动治疗可提高血清SOD活性,使泛素水平明显下调,降低NF- κ B的表达,并能改善血管内皮功能,有助于减缓动脉粥样硬化的进展。

关键词 冠心病;运动疗法;内皮功能;超氧化物歧化酶;泛素

中图分类号:R493,R54 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2013)-06-0564-05

Effect of the rehabilitation aerobic exercise on the activity of serum superoxide dismutases and ubiquitin in the patients with coronary artery disease after PCI/HAN Chengwu, HOU Laiyong, KONG Jing, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(6): 564—568

Abstract

Objective: To investigate the rehabilitation aerobic exercise on the activity of serum superoxide dismutases and ubiquitin in the patients with coronary artery disease who underwent PCI.

Method: A total of 96 patients were divided into two groups: the treatment group and the control group, the therapeutic group undertook regular rehabilitation aerobic exercise, the control group only accept standardized medicine therapy and ordinary activity. Bruce submaximal treadmill, Doppler examination for the rehabilitation assessment of brachial artery for lateral branch circulative endothelium function, serum superoxide dismutases (SOD), serum ubiquitin and NF- κ B mRNA expression on the monocyte were evaluated in six month and twelve month later, the coronary angiography was conducted only in twelve month later.

Result: ①The serum superoxide dismutases on the treatment group were significantly higher than that of the control group($178\pm 19\mu\text{l}$ vs $163\pm 21\mu\text{l}$, $P<0.01$), the serum ubiquitin and NF- κ B mRNA expression on the monocyte

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.06.016

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81173420)

1 中日友好医院检验科,北京,100029;2 中日友好医院康复医学科;3 中日友好医院临床医学研究所;4 中日友好医院心血管病中心;

5 北京中医药大学;6 通讯作者

作者简介:韩呈武,男,副主任技师;收稿日期:2013-02-17

on the treatment group were significantly lower than that of the control group(0.79 ± 0.7 vs 1.38 ± 0.8). ② The exercise time, the exercise tolerance ($16.3\pm 1.5\text{min}$ vs $13.6\pm 1.7\text{min}$, $P<0.01$) and RPE(17.1 ± 1.5 METs vs 14.7 ± 1.8 METs, $P<0.01$) on the treatment group were higher than that of the control group. ③ The FMD were significantly increased after rehabilitation aerobic exercise in the therapeutic group($8.3\%\pm 1.9\%$ vs $6.0\%\pm 1.7\%$, $P<0.01$).

Conclusion: The regular rehabilitation with aerobic exercise can improved the activity of serum superoxide dismutases, reduced the serum ubiquitin and NF- κ b mRNA expression on the monocyte, ameliorated the vascular endothelium function, and accordingly retard the progression of the atherosclerosis.

Author's address China-Japan Friendship Hospital of Ministry of Public Health, Beijing, 100029

Key word coronary artery disease; exercise therapy; endothelium function; superoxide dismutases; ubiquitin

经皮冠状动脉介入治疗术 (percutaneous coronary intervention, PCI)在临床中被广泛应用于冠心病的治疗,技术成熟,但术后冠状动脉粥样硬化的进展及内皮功能的恢复一直是临床关注的热点问题。如何减缓冠状动脉粥样硬化的进展也是我们多年来探索的课题,近年有文献报道,适度的运动训练有利于心脏康复,减缓冠状动脉粥样硬化的进展^[1]、对促进冠状动脉侧支循环的建立具有一定的作用^[2]。研究发现^[3],运动有助于减少机体氧自由基的产生,而氧自由基与泛素-蛋白酶体系统的稳定状态密切相关,氧自由基可以破坏泛素-蛋白酶体系统的稳定状态,从而促使动脉粥样硬化的进展,但是有关运动对冠状动脉保护的机制尚不清楚,有氧运动是否通过减少氧自由基的产生保持泛素-蛋白酶体系统的稳定状态,使机体自身的自稳系统保持正常,从而使冠状动脉的自我修复保持平衡,减缓其粥样硬化的进程还尚不清楚,国内外相关研究也尚未见报道,因此,本研究采取严格配对随机对照试验,观察了相关变化,现将相关临床试验结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2009年2月—2010年12月心内科门诊及住院患者96例为受试者,所有患者均接受PCI,冠状动脉主支管腔狭窄 $\geq 75\%$ 的冠心病,PCI术后残余狭窄率 $<20\%$ 的患者,分为有氧康复运动组(治疗组)和对照组,两组患者性别、病史及病变支数等方面差异无显著性($P>0.05$),具有可比性,见表1。参加本研究的全部患者均签署知情同意书并经伦理委员会同意通过。

1.2 治疗方法

表1 两组患者一般资料 (例)

组别	例数	性别		陈旧性 心肌梗死	稳定性 心绞痛	病变支数	
		男	女			1支	2支
治疗组	48	41	7	3	45	39	9
对照组	48	12	6	2	46	41	7

治疗组进行规律有氧康复运动训练;对照组进行单纯PCI手术,依据患者生活习惯,平时不喜欢运动并经健康宣教不愿进行体育运动的患者。

康复运动方案按照美国心脏学会(American Heart Association, AHA)制定的《三阶段康复运动方案》^[4]的第二阶段作为本研究的起始点,运动训练分为初试期和训练期,初试期采用低负荷量平板运动试验(3—6METs),20min/次,1次/天,6天/周,在训练中进行心电图监测、运动前后测血压、运动中记录自认疲劳程度和主观用力感觉(rating of perceived exertion, RPE)。在初试期训练2周后进行运动能力测试,根据心功能评定结果为患者提供合理的有氧康复运动方案^[5]并进入正式训练期,正式训练期采取慢跑、太极拳、步行、骑车等有氧运动方式进行康复训练,正式训练期运动时间:30min/d, 3h/周;运动强度:依据患者的心功能评定结果制定不同级别的运动强度处方,由专人进行康复指导训练。

1.3 评定指标

两组患者术后6、12个月后均采用了Bruce方案亚极量分级运动试验(运动终点为出现明显症状^[6],最高心率、血压和心电图异常改变)进行康复评定,并测定血清SOD活性、核因子- κ b(nuclear factor- κ b, NF- κ b)及泛素水平的表达,彩色多普勒超声探测肱动脉内皮功能血流介导的血管内皮舒张功能(flow mediated dilation, FMD)。12个月后进行冠脉造影术判定相关血管的动脉粥样硬化进展情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0软件进行统计分析,实验数据以均数±标准差表示,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 平板分级运动试验

两组患者结果见表2,治疗组患者在训练6、12个月后各项指标均显著高于对照组。

2.2 冠状动脉变化

治疗组与对照组比较冠状动脉造影结果显示在冠状动脉病变进展、病变相关冠状动脉最狭窄处的变化、冠脉病变的减小等方面治疗组均显著优于对照组,见表3。

2.3 血清SOD活性

两组患者结果见表4,治疗组患者在训练6、12个月后血清SOD活性,显著高于对照组,见表4。

2.4 血清泛素水平

治疗组患者在训练6、12个月后血清泛素水平均显著低于对照组,见表5。

2.5 血管内皮功能

两组患者结果见表2,功能训练,6月和12月后治疗组反应血管内皮功能的FMD较治疗前改善明显,见表6。

2.6 外周血单核细胞NF- κ B mRNA的表达

两组患者结果见表7,治疗组患者在训练6月和12月后外周血单核细胞NF- κ B mRNA表达的比较低于对照组,见表7。

3 讨论

3.1 有氧康复运动疗法对PCI术后患者的影响

由于心血管病事件的高死亡率及高致残率,如何预防心血管病事件的研究越来越受到人们的重视,患者在接受冠状动脉病变成形术治疗后如何更好地预防冠状动脉病变的进展、如何积极预防心血管病事件的发生是临床关注的重点。本研究探讨了有氧康复运动疗法对冠心病PCI术后患者的影响及其可能机制。通过进行12个月的有氧康复运动训练,患者在递增负荷测试中的运动持续时间、运动强度明显增加,这说明有氧运动康复后冠心病患者的机体能力有了一定的提高。同时通过为期12个月

表2 两组患者术后6、12个月平板分级运动试验各项指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	运动时间 (min)	运动耐量 (METs)	最大心率 (bpm)	RPE (14 METs)
治疗组					
6个月	48	14.2±1.0 ^①	14.1±2.3 ^③	149±15 ^③	11.3±1.0 ^③
12个月	48	16.3±1.5 ^{②④}	17.1±1.5 ^{①②④}	161±12 ^{①④}	9.3±0.6 ^{①④}
对照组					
6个月	48	12.7±0.8	13.0±1.6	141±16	14.9±2.1
12个月	48	13.6±1.7	14.7±1.8	143±12	12.2±1.9 ^①

与术后6个月比较:① $P<0.05$,② $P<0.01$;与对照组比较:③ $P<0.05$,④ $P<0.01$

表3 冠状动脉造影结果比较

	治疗组				对照组			
	病变相关冠脉变化		病变相关冠脉最狭窄处变化		病变相关冠脉变化		病变相关冠脉最狭窄处变化	
	数目	%	数目	%	数目	%	数目	%
冠脉病变进展	8	17	10	21	19	40	23	47
冠脉病变无变化	30	63	28	58	25	52	8	36
冠脉病变减小	10	20	10	21	4	8	8	17
新病变	5(10)				7(15)			
完全闭塞	2(4)				2(4)			

①与对照组比较 $P<0.01$

表4 治疗组、对照组治疗前后血清SOD活性的比较 ($\bar{x}\pm s$,U/ml)

组别	治疗前	治疗6个月	治疗12个月
治疗组	157±16	169±20 ^{②④}	178±19 ^{①③⑤}
对照组	156±23	160±16.0	163±21

与治疗6个月比较:① $P<0.05$;与对照组比较:② $P<0.05$,③ $P<0.01$;与治疗前比较:④ $P<0.01$,⑤ $P<0.01$

表5 治疗组、对照组治疗前后血清泛素水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/ml)

组别	治疗前	治疗6个月	治疗12个月
治疗组	7.51±1.6	6.3±2.2 ^{②④}	3.7±1.8 ^{①③⑤}
对照组	7.66±2.3	7.2±1.6	6.3±1.9

与治疗6个月比较:① $P<0.01$;与对照组比较:② $P<0.05$,③ $P<0.01$;与治疗前比较:④ $P<0.05$,⑤ $P<0.01$

表6 治疗组、对照组治疗前后FMD比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗6个月	治疗12个月
治疗组	4.2±0.8	7.7±1.3 ^①	8.3±1.9 ^{①②③}
对照组	4.0±0.5	5.2±1.6	6.0±1.7

①PCI术后12个月与PCI术后6个月比较 $P<0.01$;②治疗组与对照组比较 $P<0.01$ 。③PCI术后12个月、PCI术后6个月与治疗前比较 $P<0.01$

表7 治疗组、对照组治疗前后外周血单核细胞NF- κ B mRNA表达的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗6个月	治疗12个月
治疗组	1.51±0.36	1.23±0.22 ^{②④}	0.79±0.7 ^{①③⑤}
对照组	1.71±0.73	1.72±1.1	1.38±0.8 ^②

①与治疗6个月比较 $P<0.01$;与对照组比较:② $P<0.05$,③ $P<0.01$;与治疗前比较:④ $P<0.05$,⑤ $P<0.01$ 。

的有氧康复运动训练,患者的冠状动脉病变的进展得以抑制,与既往的研究取得了相同的效果^[8]。

3.2 有氧康复运动疗法对PCI术后影响的机制

3.2.1 有氧康复运动疗法对氧自由基及炎症通路的影响:本研究对有氧康复运动训练的可能机制进行了进一步的探讨,发现有氧康复运动后患者内皮功能显著改善,由于动脉粥样硬化所致的内皮功能紊乱导致血管内皮细胞中NADPH氧化酶功能改变,活化的NADPH氧化酶为递氢体,催化生成大量超氧阴离子自由基。有氧运动后患者的内皮功能得以显著改善,将有助于降低血清超氧阴离子自由基的产生。有氧康复运动训练后患者血清SOD的活性显著增高,SOD的主要作用是清除氧自由基,而氧自由基是重要的炎性介质,在动脉粥样硬化中起重要的促进作用。依据动脉硬化的炎症假说,动脉粥样硬化是动脉壁对脂质沉积的一种炎症-纤维增生性反应^[9]。该病理过程存在于动脉粥样硬化的各期,高血脂、损伤及感染等因素导致血管内皮损伤、巨噬细胞的激活及分泌炎性细胞因子,介导血流中白细胞在血管壁上滚动,穿越内皮细胞进入动脉的内膜,促进斑块的形成与发展,而炎症反应的激活又是导致斑块不稳定的主要因素^[10],是导致急性心血管病事件的主要原因。NF- κ B的激活是炎症激活的关键步骤之一,它是调控转录多种炎性因子的中心环节和共同通路,NF- κ B激活后将促使细胞大量的炎性细胞因子产生,氧自由基在NF- κ B激活中起着重要作用激活作用^[11-14]。患者血清SOD主要作用是清除氧自由基,通过有氧康复运动疗法,患者血清SOD水平明显升高,单核细胞NF- κ B mRNA的表达下降,从而说明有氧运动疗法通过提高SOD水平减少氧自由基和抑制NF- κ B表达,减轻炎症的激活和进展,保护动脉壁减缓动脉粥样硬化的进展。

3.2.2 有氧康复运动疗法对泛素-蛋白酶体通路的影响:泛素-蛋白酶体途径是细胞内环境稳定的关键调节因素,细胞的许多重要蛋白都在此通路的调控之下,它可以作用于细胞内许多转录因子,其中包括对核内转录因子NF- κ B信号通路的调控,可促使核因子NF- κ B的活化,从而上调一些参与炎症反应的分子(如细胞因子、黏附分子)表达^[15-16]。由于动脉粥样硬化是损伤性刺激启动的炎性增殖反应,各种损

伤性刺激尤其是脂质代谢的异常诱导并加重了局部的氧化应激反应,氧化应激使泛素-蛋白酶体系统加速了对损伤蛋白的处理,也加快了NF- κ B降解的速度;氧化应激又可能损伤泛素-蛋白酶体系统,改变蛋白酶体的活性^[17-18];同时未受损的泛素-蛋白酶体系统的功能则进一步加强,NF- κ B进一步激活,促使动脉粥样硬化的发展和易损斑块的产生^[19-23]。本研究显示泛素水平及外周血单核细胞NF- κ B mRNA的表达显著下降,这将有助于冠状动脉粥样硬化病变的减缓。

本研究发现有氧康复运动训练后患者血清SOD活性显著增高,SOD活性增高将有效减少超氧化物阴离子,减小动脉壁的受损。本研究也发现有氧康复运动训练后患者血清泛素水平下降、NF- κ B mRNA的活性降低。超氧化物阴离子的减小将可能下调泛素水平,而泛素水平的下调又影响了NF- κ B的活性,从而使动脉壁的炎症反应降低、易损斑块的产生可能减少,达到保护动脉的作用,有利于延缓动脉粥样硬化的发展。

综上,有氧康复运动训练不仅有利于冠心病PCI术后患者的机能体力的恢复,更有利于患者的动脉保护^[24-25],对冠心病PCI术后患者而言有氧康复运动训练值得推荐,其长期作用有待确认。

参考文献

- [1] 吕云,刘洵,谭思,等. L型钙通道阻滞药对冠心病患者运动康复前后钙磷代谢和骨密度的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(11): 1021—1025.
- [2] 黎明江,王跃龄,江洪,等. 运动疗法对冠脉成形术后血管内皮功能及侧支循环的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(10): 915—917.
- [3] Sindler AL, Reyes R, Chen B, et al. Age and exercise training alter signaling through reactive oxygen species in the endothelium of skeletal muscle arterioles[J]. J Appl Physiol. 2013;114(5):681—693.
- [4] Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. American Heart Association. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations[J]. Circulation, 2012, 126(18): 2261—2274.
- [5] Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation

- Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010, 17(1): 1—17.
- [6] Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Academy of Family Physicians, American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57: 215—367.
- [7] Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice[J]. Circulation, 2012, 126(6): 753—767.
- [8] Suzuki T, Kohro T, Hayashi D, et al. Frequency and impact of lifestyle modification in patients with coronary artery disease: the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study[J]. Am Heart J, 2012, 163(2): 268—273.
- [9] Chen M, Cheng W, Shi Z, et al. Shengjie Tongyu Granule Inhibits Vascular Remodeling in ApoE-Gene-Knockout Mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 897—875.
- [10] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(9): 2045—2051.
- [11] 陈莉,程文立,柯元南,等. 不同周龄高血压ApoE基因敲除小鼠主动脉弹力纤维降解、胶原改变与氧化应激、炎症变化的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(6): 505—510.
- [12] 程文立,王勇,陈敏,等. 清热祛瘀颗粒对糖尿病Apo E基因敲除小鼠冠状动脉粥样硬化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 210—212.
- [13] 程文立,王勇,蔡哲,等. 清热祛瘀颗粒对稳定性冠心病患者颈动脉易损斑块的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(12): 1085—1088.
- [14] Chen Li, Wenli Cheng, Wangyong, et al. Alprostadil liposome microsphere preparation stabilizes vascular plaques and inhibits intra-plaque inflammation[J]. Chin Med J, 2012, 25(24): 4380—4385.
- [15] 赵蕾,赵彦林,赵士富. P53蛋白泛素化修饰的研究进展[J]. 生命科学研究, 2004, 8(4): 44—47.
- [16] 丁莉,屈顺林,杨向东. 泛素-蛋白酶体通路在动脉粥样硬化中的作用[J]. 生命的化学, 2005, 25(5): 370—372.
- [17] Willis MS, Townley-Tilson WH, Kang EY, et al. Sent to destroy: the ubiquitin proteasome system regulates cell signaling and protein quality control in cardiovascular development and disease[J]. Circ Res, 2010, 106(3): 463—478.
- [18] Herrmann J, Lerman LO, Lerman A. On to the road to degradation: atherosclerosis and the proteasome[J]. Cardiovasc Res, 2010, 85(2): 291—302.
- [19] Demasi M, Laurindo FR. Physiological and pathological role of the ubiquitin-proteasome system in the vascular smooth muscle cell[J]. Cardiovasc Res, 2012, 95(2): 183—193.
- [20] Harhaj EW, Dixit VM. Regulation of NF- κ B by deubiquitinases[J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 107—124.
- [21] Kanarek N, Ben-Neriah Y. Regulation of NF- κ B by ubiquitination and degradation of the I κ Bs[J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 77—94.
- [22] Benter IF, Abul HT, Al-Khaledi G, et al. Inhibition of Ras-GTPase farnesylation and the ubiquitin-proteasome system or treatment with angiotensin-(1-7) attenuates spinal cord injury-induced cardiac dysfunction[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(7): 1271—1279.
- [23] Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al. The ubiquitin-proteasome system contributes to the inflammatory injury in ischemic diabetic myocardium: the role of glycemic control[J]. Cardiovasc Pathol, 2009, 18(6): 332—345.
- [24] 步斌,孙君志,沈昇. 冠心病的康复疗法: Meta分析[J]. 中国临床康复, 2004, 8(30): 6552—6558.
- [25] 谭思洁,杨风英. 冠心病患者康复Ⅲ期运动处方的研制及效果观察[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(2): 150—152.