

体外冲击波在心血管疾病康复中的应用进展

杨 祥¹ 王 钰^{1,2}

体外冲击波(extracorporeal shock wave therapy, ES-WT)作为一种安全有效而无创的全新疗法,自1983年首次被应用于治疗泌尿系结石至今,已有无数人探索并将体外冲击波成功应用于心血管疾病,早期基础和临床研究证实体外心脏冲击波(cardiac shock wave therapy, CSWT)可以增加缺血心肌部位血管新生,促进各类生长因子上调,改善心肌功能及临床症状,并且不会导致心肌损伤及其他严重并发症,因此在心血管疾病的临床康复中得到了较大发展。现结合相关文献探讨体外心脏冲击波应用于心血管疾病临床康复的现状和前景。

1 体外心脏冲击波用于心血管疾病临床康复的相关机制

CSWT是一种低能量、窄脉宽的脉冲声波,能量仅为冲击波碎石的1/10^[1]。它通过滴定式释放能量对组织及器官产生空穴效应,并产生使细胞膜造成压力的局限性剪切力^[2],从而形成一系列生物效应,包括:高度除极化、激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(Fit-1)、前列腺素F(PDF),一氧化氮(NO)^[3],基质细胞衍生因子-1(stromalcell derived factor 1, SDF-1)等的高表达^[4],此外还具有抗炎、抗氧化,促进内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)的激活、归巢、增殖和分化^[5],促进缺血心脏及组织的血管新生和加速侧支循环建立,抑制心室重构并改善左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)的功效,从而有利于心血管疾病的康复。

2 体外心脏冲击波在心血管疾病临床康复中的应用范围

冠心病(coronary artery disease, CAD)即冠状动脉粥样硬化性心脏病,主要指由于脂质代谢异常导致动脉内膜出现脂类物质堆积形成动脉粥样病变,继而使血管管腔狭窄或阻塞,或冠脉功能性改变(痉挛)导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起的心脏病^[6]。作为危害人类健康的第一杀手,目前冠心病的治疗仅局限于药物治疗联合经皮冠脉介入治疗(percu-

taneous coronary intervention, PCI)或冠脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG),手术虽然可改善罪犯血管血流或保证主干血管血流,但却不能消除微血管床闭塞、痉挛和缺失^[7]。因此对于具有顽固性心绞痛的冠心病患者来说,探索一种能消除症状,改善预后,利于康复的新方法迫在眉睫。

从Nishida T等^[8]的活体动物研究可知,CSWT能够完全改善缺血心肌的LVEF、室壁增厚率(wall thickness fraction, WTF)及局部心肌血流。昆明医科大学第一附属医院王钰等^[9]相关临床研究表明,与对照组相比,经过体外心脏冲击波治疗后,冠心病患者左心室舒张末直径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)及LVEF显著提高,而心绞痛减少、心肌灌注及代谢显像分数显著提高,纽约心功能分级(New York heart function assessment, NYHA)、加拿大心脏病协会心绞痛分级(Canadian cardiovascular society, CCS)和硝酸甘油剂量也不同程度地降低,而西雅图心绞痛评分(Seattle angina questionnaire, SAQ)、6分钟步行试验(6-minute walk test, 6MWT)均有提高,此外患者的心肌酶指标无影响^[10]。

缺血性心力衰竭是冠心病的严重后遗症。目前对于经过优化药物治疗或血运重建(PCI或CABG)后仍有严重的临床症状的患者可从体外心脏冲击波中获益。Ito K^[11]证实冲击波能显著提高LVEF及降低B型脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP),其中LVEF是心衰患者预后最重要的预测因素之一。Vasyuk YA等^[12]首次将冲击波用于缺血性心衰患者,得出冲击波治疗有益于这部分患者的心脏康复的结论。宋孟仙^[13]、Wang W等^[14]的实验也均指出:缺血性心衰患者接受冲击波治疗后,临床指标NYHA、CCS、SAQ均显著改善;而由于入选患者均有较长的心力衰竭病史、心室重构不可逆,因此超声指标LVEF、LVEDV、LVESV无显著性意义。

此外,Wang Y^[9]、Yang P^[10]、Wang W^[14]、Cai HY^[15]的研究表明:并非所有患者都可以接受冲击波康复治疗。综合诸多前人研究可以得出目前体外心脏冲击波的临床适应证为:①经过严格内科治疗无效或经血运重建(PCI或CABG)后仍

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.07.023

1 昆明医科大学第一附属医院,650032; 2 通讯作者

作者简介:杨祥,女,硕士研究生; 收稿日期:2016-12-07

有心肌缺血表现,经相关检查证实存在心肌缺血证据且有存活心肌的患者;②经相关检查证实存在心肌缺血证据且有存活心肌,但无血运重建指征的患者;③经相关检查证实存在心肌缺血证据且有存活心肌,但因其他原因无法接受血运重建的患者。主要禁忌证有:①心肌梗死3个月以内者;②施行血运重建3个月内者;③心脏移植术后;④金属瓣膜置换术后;⑤心腔内血栓;⑥严重的难以控制的心衰及血流动力学不稳定者;⑦LVEF<30%;⑧室颤或心率<40次/分或>120次/分;⑨治疗区域皮肤破溃、湿疹或感染;⑩严重阻塞性肺疾患及肺大泡;⑪原发性恶性肿瘤或左侧有硅胶移植术;⑫孕妇。相对禁忌证为:①严重凝血机制障碍或血小板减少;②远离冲击波治疗区域的主动脉瘤。

3 体外心脏冲击波用于心血管疾病临床康复的治疗方案

CSWT系统(Modulith SLC)由瑞士Storz医疗机构生产,主要包括以下几个部分:冲击波源换能器、触发电路系统、控制主机、超声定位系统、心电监护系统和水循环系统。目前大多采用德国慕尼黑大学临床心血管中心和日本九州大学研究生院临床心血管中心推荐的方法^[16-17]:患者清醒、安静卧位,常规监测心电、血压、呼吸及氧饱和度等生命体征,术前利用机载超声探头寻找定位缺血靶心肌,当心电图为R波时同步触发释放冲击波,冲击波仪的上、下两个微旋按钮(分为+1,+2,+3,0,-1,-2,-3共6格)可分别从角度(6°)和距离(2.5mm)沿着缺血区行增量调节治疗,每个缺血区选择9个靶点进行治疗,每点发放200次冲击波,治疗时间根据缺血节段的不同为30—90min。治疗过程密切监测患者生命体征,询问有无心悸、胸痛、呼吸困难、眩晕等症状。若患者无胸痛等不适,可根据患者的耐受能力从小到大调节冲击波能量(0.04—0.09mJ/mm²)。

另一种被较多采用的是王钰等^[9]创新的1月密集治疗方案,即每个月治疗3周,每周3次,分别在治疗周的第1,3,5天,接受累计9次冲击波,然后对患者进行心脏室壁运动、负荷核素心肌灌注显影(myocardial perfusion imaging, MPI)、硝酸甘油药物剂量、NYHA、CCS、SAQ、6MWT的常规随访观察。与常规3月治疗方案相比,团队首创的1月密集疗法在治疗效果上并无差异,但时间费用依从性更佳^[9]。

4 体外心脏冲击波用于心血管疾病临床康复的治疗效果及影响因素

临床终末期冠心病、缺血性心肌病、缺血性心衰等缺血性心脏病已经成为全球常见病、多发病,住院率、致死率和致死率极高,尽管已有许多再生治疗(如向心肌层内注射丝裂原及基因干细胞治疗),但因具有一定的侵入性未能被人们接受。而安全有效的冲击波康复治疗在近10年来已被成功

运用。

目前王钰等^[18]对患者进行了长达6年的随访研究,相关数据表明心脏冲击波治疗能有效改善临床症状、心脏形态及功能,并且安全无不良反应。Kaller M等^[19]最新文献亦报道指出:CSWT能改善患者症状及目标治疗区的心肌灌注而不影响心肌灌注和形态学腔室参数。

在过去的几十年,随着人们对冲击波的进一步认识,其治疗效果逐步发展成为循证医学研究的结果,Wang J等^[20]在心脏冲击波与缺血性心脏病的Meta分析中指出:冲击波康复治疗可以显著缓解心绞痛患者的临床症状,减少硝酸甘油药物使用剂量,提高SAQ评分;对心衰患者而言,可以提高LVEF、6MWT,改善NYHA;冲击波还能改善心肌存活灌注/代谢显像。

2014年梅奥医学中心一项多中心前瞻性研究表明:难治性心绞痛患者在接受累计9次冲击波治疗后,实验组的Bruce踏车实验的运动峰值时间从基线水平(319.8±157.2)s增加至(422.1±183.3)s,平均增长值为(122.3±156.9)s(增幅达到38%)。SPECT的负荷灌注总积分(summed stress score, SSS)显示未治疗区域与治疗区域相比,缺血负荷具有更大进展(3.69±6.2 vs 0.31±4.5, P=0.03),可知冲击波能显著改善患者的运动能力,提高心肌血流储备^[21]。

Alunni等^[22]的研究也同样指出:在接受冲击波治疗后6月,心绞痛得到缓解,再住院率明显下降(从随访前3个月32.5%降至后3个月11.6%),且所有治疗患者的SSS及静息灌注总积分(summed rest score, SRS)分别降低33%(P=0.003)和29%(P=0.06)。

此外,Zhang X等^[23]的动物实验报告了冲击波效果与剂量的关系,对5组接受不同剂量冲击波治疗的兔骨髓EPC细胞分别检测VEGF、NO、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、血管生成素-1(Angiopoietin-1, Ang-1)、Ang-2、成纤维因子-2等多种生化因子的变化后得出:CSWT与治疗剂量相关。但目前暂无临床相关实验,该领域还有待深入研究。

5 体外心脏冲击波用于心血管疾病临床康复的安全性

体外冲击波作为一种新型非侵入性治疗方法出现^[24],除了有效性受到大家广泛关注外,其安全性也是极其重要的。Nishida等^[8]通过在16只活体猪左冠状动脉回旋支放置缩窄环制造缺血心肌模型,并对其中8只实施常规冲击波治疗,治疗结束及随访8周后均无实验动物死亡,24小时动态心电图未监测到心律失常发生,且血流动力学(心率、血压)及心肌坏死标志物均无显著性差异。羊超、Assmus、Kenta I等^[22,25-27]国内外学者对冲击波治疗安全性的研究结果一致表明:CSWT过程无痛苦、无皮肤损伤、无致心律失常现象,对心率、呼吸、血压、血氧饱和度、心肌酶学(cTnI, CK)、BNP及其前体

(NT-pro BNP)、肝酶无影响,这些成果为后续研究冲击波的远期疗效及安全性奠定了基础。

通过最新一项冲击波长期随访研究可知:38例CAD患者在接受足够疗程冲击波康复治疗及随访过程中均未出现主要心脏事件(心律失常、心脏衰竭、出血、栓塞、心源性休克)及其他相关不良反应,仅有10例患者出现轻度胸部不适,降低冲击波释放能量后随即好转^[18]。因此,严格遵守适应证和禁忌证以及合适的冲击波能量是保证安全性的关键。

6 体外心脏冲击波用于心血管疾病临床康复的应用前景

以上谈到CSWT治疗冠心病顽固性心绞痛和缺血性心衰的短期或长期的有益效果,但CSWT在心血管疾病的康复运用绝不仅仅止步于此。

对于急性心肌梗死患者而言,临床预后与能否及时得到有效血运重建改善侧支循环灌注密切相关,但并非每例患者都具有血运重建的指征,为了找到改善这部分急性心肌梗死患者预后的新方法,Uwatoku等^[28]对比观察了急性心肌梗死模型猪不同时期冲击波治疗对猪心肌梗死后心室重塑的影响,结果发现梗死后1月内实施CSWT的动物LVEF、心室重塑程度(室壁运动幅度、左室舒张末容积)明显优于对照组。实验表明CSWT可以改善急性心肌梗死早期的心室重塑。陶四明等^[29-30]也在急性心肌梗死猪模型上发现CSWT能从基因及细胞水平改善梗死心肌局部血管新生,影响心脏重塑发展的基质代谢。Meglio等^[31]的大样本小鼠实验证实CSWT运用后,c-kit-positive及Ki67-positive(具有高度自我更新能力,且被认为最有希望以完全心肌再生应用于缺血性心脏病及其他终末期心脏病替代治疗的干细胞)较治疗前升高了2.65倍,且并未诱发心律失常及肌钙蛋白-T水平的变化。虽然目前暂无ESWT运用于心肌梗死患者的实例,但其现有的治疗优势不容小觑,也许将为心肌梗死无血运重建指征的患者提供新的希望。

郭涛等^[32]的一项关于CSWT与微伏级T波电交替(microvolt T-wave alternans, MTWA)研究指出:与同期假冲击波组(C组/对照组,予相同9点冲击波治疗程序但不予冲击波能量治疗)相比,常规冲击波组(A组,每缺血靶区行9点治疗)及扩大冲击波组(B组,每缺血靶区行25点治疗)在冲击波治疗后3个月、6个月、12个月患者的MTWA值(μV)、最大MTWA的时率及频率阈值(HR,次/分)、运动时间(s)、MTWA与频率阈值的比值(MTWA/HR)均有明显改善($P < 0.05$),且疗效均至少可维持1年。由于MTWA是快速性室性心律失常及心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)的独立预测因子,CSWT通过降低冠心病患者的MTWA值而减少恶性心律失常的发生率,最终降低死亡率。

最新一份关于CSWT与人脐静脉内皮细胞的研究表明,

冲击波处理人脐静脉内皮细胞,通过活化蛋白激酶和细胞外信号调节激酶,诱导VEGF mRNA表达增加,促进血管新生,从而为其应用于临床的长期康复治疗提供了理论依据^[33]。

7 展望

康复医学是一门重要的医学一级学科,包括物理治疗、作业治疗、心理治疗、社区康复和传统康复疗法等。CSWT属于心脏康复的物理治疗,能安全有效地改善心血管病患者生存质量,并降低病死率^[34]。大量体外心脏冲击波机制和临床研究证实,冲击波可以安全应用于冠心病心绞痛、缺血性心脏病和心力衰竭等,可增加患者运动耐量和心肌血流储备,降低恶性心律失常发生率,改善心室重构,提高患者生存质量,而且整个治疗过程无创安全,疗效随访研究最长达6年,是心脏康复领域值得深入研究的新兴技术。

参考文献

- [1] 张晔,尹亮,祁欣.体外心脏冲击波产生和触发系统的设计[J].现代仪器与医疗,2015,21(1):5—8.
- [2] Maisonhaute E, Prado C, White PC, et al. Surface acoustic cavitation understood via nanosecond electrochemistry. Part III: Shear stress in ultrasonic cleaning[J]. Ultrason Sonochem, 2002, 9(6):297—303.
- [3] Ha CH, Kim S, Chung J, et al. Extracorporeal shock wave stimulates expression of the angiogenic genes via mechanosensory complex in endothelial cells: mimetic effect of fluid shear stress in endothelial cells[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 4168—4177.
- [4] Lei PP, Tao SM, Shuai Q, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial fibrosis by decreasing the amount of fibrocytes after acute myocardial infarction in pigs[J]. Coron Artery Dis, 2013, 24(6):509—515.
- [5] Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, et al. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia[J]. Circulation, 2006, 114(25): 2823—2830.
- [6] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:227.
- [7] 郭涛.体外心脏冲击波治疗冠心病的应用研究[J].中华心血管病杂志,2010,38(8):712—715.
- [8] Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo[J]. Circulation, 2004, 110(19):3055—3061.
- [9] Wang Y, Guo T, Ma TK, et al. A modified regimen of extracorporeal cardiac shock wave therapy for treatment of coronary artery disease[J]. Cardiovasc Ultrasound, 2012, 10(35):

- 1—10.
- [10] Yang P, Guo T, Wang W, et al. Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease[J]. Heart Vessels, 2013, 28(3):284—291.
- [11] Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2011, 11(5):295—302.
- [12] Vasyuk YA, Hadzegova AB, Shkolnik EL, et al. Initial clinical experience with extracorporeal shock wave therapy in treatment of ischemic heart failure[J]. Congest Heart Fail, 2010, 16(5):226—230.
- [13] 宋孟仙,刘华,王雯霞,等. 体外心脏震波治疗对缺血性心力衰竭患者的疗效及其机制研究[J]. 临床心血管病杂志,2016, 32(9):938—942.
- [14] Wang W, Liu H, Song M, et al. Clinical Effect of Cardiac Shock Wave Therapy on Myocardial Ischemia in Patients With Ischemic Heart Failure[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2016, 21(4):381—387.
- [15] Cai HY, Li L, Guo T, et al. Cardiac shockwave therapy improves myocardial function in patients with refractory coronary artery disease by promoting VEGF and IL-8 secretion to mediate the proliferation of endothelial progenitor cells[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(6):2410—2416.
- [16] Erbel R, Gutersohn A. Cardiac shock wave therapy, a successful workshop at ESC 2003 [DB/OL]. <http://www.storzmedical.ch/English/News>, 2003-09-01.
- [17] Mariotto S, Cavalieri E, Amelio E, et al. Extracorporeal shock waves: from lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production[J]. Nitric Oxide, 2005, 12(2):89—96.
- [18] 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.
- [19] Kaller M, Faber L, Bogunovic N, et al. Cardiac shock wave therapy and myocardial perfusion in severe coronary artery disease[J]. Clin Res Cardiol, 2015, 104(10):843—849.
- [20] Wang J, Zhou C, Liu L, et al. Clinical effect of cardiac shock wave therapy on patients with ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(12):1270—1285.
- [21] Cassar A, Prasad M, Rodriguez-Porcel M, et al. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave myocardial revascularization therapy for refractory angina pectoris[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(3):346—354.
- [22] Alunni G, Marra S, Meynet I, et al. The beneficial effect of extracorporeal shockwave myocardial revascularization in patients with refractory angina[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2015, 16(1):6—11.
- [23] Zhang X, Yan X, Wang C, et al. The dose-effect relationship in extracorporeal shock wave therapy: the optimal parameter for extracorporeal shock wave therapy[J]. J Surg Res, 2014, 186(1):484—492.
- [24] Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy [J]. Tohoku J Exp Med, 2009, 219(1):1—9.
- [25] 羊超,王钰,潘佳华,等. 体外心脏冲击波治疗难治性冠心病的安全性研究[J]. 中国心血管杂志,2010,15(5):354—357.
- [26] Assmus B, Walter DH, Seeger FH, et al. Effect of shock wave-facilitated intracoronary cell therapy on LVEF in patients with chronic heart failure: the CELLWAVE randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 309(15):1622—1631.
- [27] Kenta I, Yoshihiro F, Hiroaki S. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2011, 11(5): 295—302.
- [28] Uwatoku T, Ito K, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs[J]. Coron Artery Dis, 2007, 18(5):397—404.
- [29] 陶四明,郭涛,王钰,等. 体外冲击波对猪心梗后微循环影响实验研究[J]. 中国现代医学杂志,2010,20(18):2747—2751.
- [30] 陶四明,郭涛,王钰,等. 低能量体外心脏冲击波对急性心肌梗死后心肌基质金属蛋白酶系统及缺血心肌毛细血管密度的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(37):6979—6984.
- [31] Di Meglio F, Nurzynska D, Castaldo C, et al. Cardiac shock wave therapy: assessment of safety and new insights into mechanisms of tissue regeneration[J]. J Cell Mol Med, 2012, 16(4):936—942.
- [32] 杨萍,赵玲,郭涛,等. 心脏震波治疗对冠心病患者微伏级T波电交替的影响[J]. 临床心血管病杂志,2015,31(9):980—985.
- [33] Peng YZ, Zheng K, Yang P, et al. Shock wave treatment enhances endothelial proliferation via autocrine vascular endothelial growth factor[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 19203—19210.
- [34] Warner, M.Mampuya,孙敏,等. 心脏康复的过去、现在和未来[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2015,22(8):709—718.