

体外冲击波在心血管疾病中的应用

薛凤泰 张 松

【摘要】 体外冲击波目前已广泛应用于泌尿系结石碎石和骨科矫形等。近年来有学者发现体外冲击波具有改善心血管缺血病变的作用。动物实验和临床研究发现,低能量的体外冲击波可以上调血管内皮生长因子的表达、促进血管新生、促进一氧化氮生成、增加局部血液灌注,显著减轻心绞痛症状,改善左室功能和重构。该文就体外冲击波的性质、生物力学作用、对心血管疾病的治疗机制、研究现状及发展前景作一简介。

【关键词】 体外冲击波;缺血性心脏病;血管再生

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.06.004

心血管疾病尤其是缺血性心脏病已经成为患者入院的主要原因和死亡的首要原因^[1]。20 世纪 80 年代初,体外冲击波治疗(extracorporeal shock wave therapy, ESWT)首次被用于肾结石,此后高能量 ESWT 又被用于胆结石、胰腺结石和唾液腺结石,并逐渐应用于骨科矫形领域。有研究者发现经 ESWT 后,治疗区血管再生、血供增加。在一系列动物实验以及临床研究中发现,ESWT 可以上调血管内皮生长因子(VEGF)的表达、促进血管新生、促进一氧化氮(NO)生成、增加局部血液灌注、显著减轻心绞痛症状,改善左室功能和重构。瑞士 Etrorzed Ical 公司研制了全球首台针对缺血性心脏病的 ESWT 系统,德国和日本率先将 ESWT 应用于动物模型和冠状动脉粥样硬化性心脏病患者,并取得了显著疗效。最近,国内由葛均波院士组织研发的拥有自主知识产权的心血管 ESWT 系统也已经进入临床试验阶段,并取得较好疗效。

1 ESWT 的性质和装置原理

体外冲击波是一种纵向声波,可以通过水或软组织传播,但与诊断成像用途的超声有所不同。以碎石为例,ESWT 探头先发射单个时长 1 ms 的高压高振幅正向脉冲波形(通常为 10~100 mPa),随后是 1 个持续 5 ms 的低振幅负向压力脉冲波形(通常为 2~10 mPa)。在治疗缺血性心脏病时,探头在极短时间内(<1 ms)单频压力脉冲振幅达到 100 mPa,随后的数微秒内是 1 个振幅剧减的张力

波。研究发现,在体外细胞实验中,当冲击波的能量在 0.09 mJ/mm² 时(约为用于碎石治疗能量的 10%),内皮细胞中 VEGF 表达上调最高。

目前 ESWT 已经开始应用于缺血性心脏病患者,只需将冲击波发生器放置于胸壁表面,ESWT 探头可滴定式释放经过聚焦的脉冲波。经实时超声心动图精确定位于心肌缺血靶区(避免剪应力和空穴效应对肺和肠等富含气体的非靶器官造成损害),依靠实时体表心电图的 R 波在心电活动绝对不应期触发 ESWT(以防止 R-on-T 现象)。体外导入的低能冲击波(0.09 mJ/mm²)在心肌细胞内产生机械剪应力和空穴效应,提高血管的渗透性,促进心肌内微血管的修复再生,促进心肌血运重建,整个治疗过程患者无需麻醉。

2 ESWT 的作用机制

2.1 生物力学作用

体外冲击波本质上是一种超声,超声对组织的效应可以大体可分为热学和非热学两种。ESWT 主要利用的是超声的非热学效应,声波振幅越高,其非热学效应越强。

这种效应主要依赖空穴,通过在血液产生一系列小气泡来传递超声的能量。空穴通过 3 种潜在的机制调节超声对血管的效应。(1)微流:通过震荡的气泡形成液体流动,将剪应力传递到细胞膜和内皮表面(超声波本身也可以直接对细胞膜产生剪应力)^[3]。(2)气泡的喷射:气泡的非对称性爆破产生的喷射,从血管内腔进入组织(渗出),或者从组织进入血管内腔(导致局部血管壁内凹),两者都增加了血管的渗透性^[4]。(3)气泡的膨胀和压缩:气泡

膨胀或者压缩可以导致血管的膨胀或内凹,提高血管的渗透性^[5]。

2.2 分子生物学效应

Nishida 等^[2]首先发现对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)进行 ESWT 刺激,可以上调 VEGF 及其受体的表达。

研究证明,ESWT 能上调抗炎症介质的产生以及 NO 的合成。在 ESWT 刺激下,NO 可以在非酶促条件下快速合成,进而直接迅速扩张血管,调节血管再生和炎症反应过程^[6-7]。

另有报道显示,ESWT 能诱导干细胞增殖迁移,促进其向内皮细胞、心肌细胞、平滑肌细胞分化,并减少其凋亡^[8-9]。其他一些生物学效应也相继被报道,如超极化、应力纤维和细胞间隙的产生^[10-11]。

3 ESWT 在心血管疾病中的应用

3.1 心绞痛

基于细胞实验的结果,Nishida 等^[2]开展了 ESWT 的动物试验。他们在猪的冠状动脉左回旋支置入 ameroid 缩窄器造模,4 周后造影发现冠状动脉完全闭塞,然后将 16 头猪随机分成 2 组,每组 8 头。一组接受 ESWT (200 击/点,共 9 点,能量为 0.09 mJ/mm²,每周 3 次),另一组为对照组。通过 4 周的 ESWT,结果 ESWT 组的左室射血分数、室壁厚度和局部心肌血流都得到了完全恢复,而对照组的指标没有任何改善。在治疗过程中和治疗后,均未见心律失常或其他不良事件发生。

Fukumoto 等^[12]首次将 ESWT 应用于稳定型心绞痛患者,每周治疗 3 次,共 3 周。治疗后患者心绞痛症状明显减轻,加拿大心血管学会评分改善,硝酸甘油使用频率减少,心肌灌注明显改善,治疗效果持续超过 12 个月。一系列临床随机对照试验也证实,经 ESWT 治疗后,心绞痛症状改善,6 min 步行试验和左室射血分数提高^[13-19]。患者均没有并发症或不良反应。

3.2 急性心肌梗死(AMI)

Uwatoku 等^[20]对 AMI 的猪模型进行 ESWT 后,治疗组的左室射血分数、左室收缩末期容量、左室舒张末期容量都显著改善,梗死边缘区局部心肌血流灌注和新生毛细血管数量显著增加;梗死边缘区毛细血管密度与急性心肌梗死 1 个月后梗死的心肌面积呈负相关,说明 ESWT 能改善 AMI 的左室重构。同样的结果在另一个缺血再灌注猪模型试

验中再次验证^[21]。Abe 等^[22]在兔模型中证明,ESWT 能减少 AMI 后中性粒细胞和巨噬细胞的浸润,同时提高 NO 及其他抗炎因子的生成,抑制炎症因子的产生,从而改善 AMI 后的心室重构。Lei 等^[23]发现 ESWT 能显著改善 AMI 后心肌的纤维化,从而减缓左室重构进程。低能量 ESWT 是改善 AMI 后左室重构的一种有效的无创方法。

3.3 心力衰竭

Suhr 等^[9]发现,ESWT 可以诱导人骨髓干细胞的增殖迁移,促进并保持其分化潜能,减少凋亡。Assmus 等^[24]招募了 102 例心力衰竭患者,将 ESWT 与骨髓干细胞结合应用于患者,进行了长达 5 年的随机双盲、安慰剂对照试验。对左心室前壁随机进行 ESWT 或同样流程但无 ESWT 能量释放的干预,24 h 后在冠脉内随机注入骨髓干细胞或安慰剂。结果显示,ESWT + 干细胞治疗组较其他组左室射血分数显著提高,心血管事件发生率降低。

3.4 其他缺血性疾病

外周动脉病变作为系统性动脉粥样硬化的一部分,经常与心血管疾病联系在一起。Oi 等^[25]在四肢缺血的兔模型中验证了 ESWT 的有效性。他们切除兔单侧股动脉建立后肢缺血模型,手术 1 周后对缺血部位开始为期 3 周的 ESWT (200 击/点,能量为 0.09 mJ/mm²,每周 3 次)。结果发现,与对照组相比,治疗组的血流、毛细血管密度均显著增加。

4 ESWT 的安全性

Di Meglio 等^[26]对 4 个月龄的 344 只 Fisher 兔行 ESWT,并没有发现心律失常或肌钙蛋白升高,无炎症反应和纤维化的表现;TUNEL 染色发现均有细胞凋亡,但对照组较 ESWT 组凋亡程度更严重;动物实验及临床研究均未发现 ESWT 会加重冠状动脉狭窄或导致斑块破裂等情况。

5 总结和展望

ESWT 应用于心血管领域至今已有十余年,多个随机双盲临床研究证明了 ESWT 对于缺血性心脏病治疗的有效性,其在心血管领域的应用范围正在逐步拓展。然而,相关临床试验的样本量偏小,而且长期随访研究尚处于空白阶段,还需要更多高质量的基础实验及临床研究的支持。

参 考 文 献

- [1] Jessup M, Brozena S. Medical progress: Heart failure [J]. N Engl J Med, 2003, 348(20): 2007-2018.
- [2] 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.
- [3] Wu J. Shear stress in cells generated by ultrasound [J]. *Prog Biophys Mol Biol.*, 2007, 93(1-3): 363-373.
- [4] Chen H, Brayman AA, Kreider W, et al. Observations of translation and jetting of ultrasound-activated microbubbles in mesenteric microvessels [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(12): 2139-2148.
- [5] Chen H, Kreider W, Brayman AA, et al. Blood vessel deformations on microsecond time scales by ultrasonic cavitation [J]. *Phys Rev Lett*, 2011, 106(3): 034301.
- [6] Ciampa AR, De Prati AC, Amelio E, et al. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(30): 6839-6845.
- [7] 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.
- [8] Nurzynska D, Di Meglio F, Castaldo C, et al. Shock waves activate In vitro cultured progenitors and precursors of cardiac cell lineages from the human heart [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(2): 334-342.
- [9] Suhr F, Delhasse Y, Bungartz G, et al. Cell biological effects of mechanical stimulations generated by focused extracorporeal shock wave applications on cultured human bone marrow stromal cells [J]. *Stem Cell Res*, 2013, 11(2): 951-964.
- [10] Seidl M, Steinbach P, Wörle K, et al. Induction of stress fibres and intercellular gaps in human vascular endothelium by shock-waves [J]. *Ultrasonics*, 1994, 32(5): 397-400.
- [11] Wang FS, Wang CJ, Huang HJ, et al. Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and Ras activation for osteogenesis in human bone marrow stromal cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287(3): 648-655.
- [12] Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease [J]. *Coronary artery disease*, 2006, 17(1): 63-70.
- [13] Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, et al. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris [J]. *Circ J*, 2010, 74(3): 589-591.
- [14] 彭云珠, 郭涛, 杨萍, 等. 体外心脏震波治疗缺血性心力衰竭的初步观察 [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(2): 141-146.
- [15] 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.
- [16] 王钰, 郭涛, 蔡红雁, 等. 体外心脏震波治疗冠心病的应用研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(8): 711-715.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Ito Y, Ito K, Shioto T, et al. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo [J]. *Coron Artery Dis*, 2010, 21(5): 304-311.
- [22] Abe Y, Ito K, Hao K, et al. Extracorporeal low-energy shock-wave therapy exerts anti-inflammatory effects in a rat model of acute myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2014, 78(12): 2915-2925.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Oi K, Fukumoto Y, Ito K, et al. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hindlimb ischemia in rabbits [J]. *Tohoku J Expmed*, 2008, 214(2): 151-158.
- [26] 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.

(收稿:2016-06-07 修回:2016-08-01)

(本文编辑:丁媛媛)