

·综述·

## 冠心病运动康复实验的研究进展

郑瑜<sup>1</sup> 励建安<sup>1,2</sup>

冠心病是目前世界上导致人类死亡的首位原因,其发病同时受到遗传和环境两方面因素的影响<sup>[1]</sup>,而针对冠心病康复的运动疗法是以帮助患者缓解症状,改善心血管功能,在生理、心理、社会、职业和娱乐等方面达到理想状态,提高生存质量为目的。随机对照研究表明,运动训练可以直接或间接作用于心血管系统,对机体供氧、血管内皮功能、自主神经平衡、凝血系统和炎症状态均有不同程度的改善。从康复的角度来看,运动疗法在冠心病治疗过程中的地位日益凸显,为冠心病的康复与治疗提供了新思路。本文综述了目前有氧训练、等长收缩训练及生理性缺血训练针对冠心病运动康复的最新研究进展。

### 1 有氧训练

目前公认有氧训练可以产生肌肉和外周动脉的适应性改变,提高心血管工作效率,改善心血管功能,并可用于冠心病康复治疗。1957年Eckstein首先提出了有氧训练有利于冠状动脉侧支循环生成的理论,以后不少学者从不同侧面证实了Eckstein的结论。1979年Lee等报道了有氧训练可以安全地提高心衰患者的运动耐力。

#### 1.1 有氧训练的中心作用

冠心病康复的效应分为外周和中心两部分。外周效应指心脏之外的组织和器官发生的适应性改变,是公认的心脏病康复治疗机制。而中心效应的原理主要是通过运动促进侧支循环生成<sup>[2]</sup>。Cohen等通过动脉导管阻塞狗冠状动脉左回旋支,进行耐力跑步后观察到侧支循环生成增加,且侧支循环血流量、缺血/非缺血区血流比值均较对照组显著增加。Roth等用动脉缩窄器造成猪冠状动脉狭窄,予以运动训练后也发现有侧支循环的生成。本课题组研究表明,猪慢性冠状动脉狭窄后运动组狭窄血管支配区侧支循环密度和血流量较对照组明显增加,提示有氧训练有利于促进慢性冠状动脉狭窄猪的侧支循环生成<sup>[3]</sup>。随后,又进行了小型猪慢性冠状动脉狭窄模型的随机对照试验,发现运动组缺血心肌部位的毛细血管数目显著高于非运动组,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白条带的密度

分析显示运动组均显著高于对照组<sup>[4]</sup>。这些研究都为冠心病有氧训练的中心效应提供了有力证据。

#### 1.2 有氧训练与冠心病患者生存率的关系

研究证明,有氧运动可以明显改善老年冠心病患者的生存率。Onishi是第一位报道Ⅲ期冠心病康复与生存率关系的学者,该研究发现老年冠心病康复组心血管事件发生率较对照组明显降低(30%和62%, $P=0.001$ )<sup>[5]</sup>。Suaya针对美国Medicare受惠者包括601099例心血管疾病住院或血管实施再通术的人群,发现平均参加24节康复课程,5年病死率较不参加者下降34%;参加超过25节康复课程的患者5年以上病死率再下降19%<sup>[6]</sup>。而实际能够参与的的心脏康复患者比例只有12.2%,能长期坚持的更少。

#### 1.3 有氧训练负荷的研究

有氧训练很长时间在冠心病康复中占主导地位,绝大多数康复科医生都建议门诊患者每天坚持进行最少30min中等负荷的有氧训练,研究证明此种强度的有氧训练可以将患者的最大摄氧量提高11%—36%<sup>[6]</sup>,这对于减少患者心血管事件的发生和提高生存质量都有非常大的帮助。然而,有相当数量的患者尽管严格按照传统的运动处方进行训练,却并没有表现出任何运动能力的提高<sup>[7]</sup>,提示传统的中等负荷有氧训练可能并不适用于所有患者。有学者就提出用高于中等负荷的训练强度进行冠心病康复训练,运动处方各不相同,但大体上都要求患者在进行有氧训练时心率至少达到最大心率的85%,并将训练持续时间缩短,多次重复进行间断有氧训练,中间要有休息时间<sup>[8]</sup>。Amundsen等通过对冠心病患者进行高负荷的有氧训练(95%最大心率,持续4min),发现相对于进行中等负荷训练组,高负荷训练组患者的运动耐力有显著提高<sup>[9]</sup>。Moholdt等将59例进行冠状动脉旁路移植术后的患者随机分配到高负荷训练组和传统中等负荷训练组中进行冠心病康复治疗,发现训练到4周时两组最大摄氧量的提高并无显著差异,但当随访进行到6个月时,高负荷训练组最大摄氧量的提高显著高于中等负荷训练组<sup>[10]</sup>。另外,通过高负荷有氧训练对肥胖患者进行冠心病康复的研究也有一定进展,Ades等将参加试验的冠心病患者随机分配到

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.07.021

1 南京医科大学第一附属医院康复医学中心,南京,210029;2 通讯作者  
作者简介:郑瑜,男,硕士研究生;收稿日期:2012-09-14

高热卡消耗组和标准冠心病康复组(受试者的质量指数均 $>27\text{kg}/\text{m}^2$ ),该试验要求高热卡消耗组的患者“走得更多,走得更远”,即步行负荷不需要很高(达到50%—60%最大摄氧量),但步行时间增加(45—60min),并且每周需进行5—7次训练,以达到每周消耗3000—3500kcal的目的,而标准冠心病康复组每周只消耗700—800kcal。结果显示,高卡路里消耗组的患者体重显著降低( $8.2 \pm 4.0\text{kg}$  vs.  $3.7 \pm 5.0\text{kg}$ ,  $P < 0.001$ ),并且胰岛素抵抗和血脂代谢也有显著改善<sup>[11]</sup>。

## 2 等长收缩训练

等长收缩是人类的基本运动形式,其特征是运动时肌肉张力增加,而肌肉长度基本不变,并且不伴有关节活动的运动方式。早在1986年,等长收缩训练就已经应用于冠心病临床康复治疗中。国内外学者已经做了很多关于等长收缩运动引起心血管反应的试验,证明了等长收缩训练在冠心病康复中的安全性和可行性。

### 2.1 等长收缩训练的心血管反应

本课题组既往已论证过等长收缩训练对冠心病患者的安全性和可行性,包括冠心病患者和正常人等长收缩运动时的心血管反应比同等用力程度的动力性运动弱,等长收缩运动较少诱发心肌缺血,等长收缩运动可导致血浆内啡肽(EOPs)含量增加;中枢命令对等长收缩运动时EOPs的释放和心血管反应有独立的调控作用等。Jose等研究发现,对于大动脉狭窄伴有或不伴有冠状动脉病变的患者,等长收缩将使心室舒张的速度减慢<sup>[12]</sup>,因此,对此类患者应当控制等长收缩训练的持续时间,以防发生心血管意外。此后本课题组就等长收缩持续时间与人体血压变化之间的关系又进行了验证,结果发现持续肌肉等长收缩训练可使收缩压上升,压力感受反射对血压的调节作用持续时间在10—15s之间,进一步完善了等长收缩训练的安全性研究<sup>[13]</sup>。

### 2.2 等长收缩训练的临床应用

等长收缩运动在日常生活中不可避免,也是增强肌力的一种主要的训练方法。但是长期以来,这一运动形式被认为容易诱发冠心病患者心肌缺血,因而被列为患者的禁忌活动,排除在冠心病康复方案之外。随着冠心病等长收缩训练的解禁,这一运动形式已经用于冠心病康复治疗。本课题组通过对40例冠心病患者进行随机对照试验,发现冠心病患者等长收缩训练后可以安全有效地改善体质,提高最大运动能力,降低定量运动心血管反应,其机制与脑啡肽和内啡肽增加有关<sup>[14]</sup>。在血压偏高患者的康复问题上,Williams<sup>[15]</sup>的Meta分析报告指出,在进行等长收缩训练过程中血压的升高主要是由于心输出量的增加,而非来自上升的外周血管阻力,并且这种升高的血压在训练结束后会很快恢复到基线水平。Gavin等研究发现心血管系统在等长收缩运动后很快

就会出现适应性改变,仅仅4周的等长收缩训练就可以使收缩压、舒张压以及平均动脉压较运动前明显下降<sup>[16]</sup>。这表明重复的等长收缩训练可以重置压力感受器,长此以往具有降压作用,并可以提高降压药的疗效。

## 3 生理性缺血训练

缺血不仅是病理性的,也可以是生理性的。例如,微血栓或脑血管一过性痉挛等原因导致短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA),产生短暂可逆的肢体功能丧失,是典型的病理性缺血。而打雪仗时两手从苍白到通红的过程,就是生理性缺血和缺血后充血的过程。反复的生理性缺血,可以造成毛细血管扩张,如高寒地带的人往往有红色的面颊,就是面部血管反复缺血—充血过程导致毛细血管扩张的结果。同样的,远隔作用既可以发生于病理性缺血刺激之后,也可能发生于生理性缺血之后。本课题组的研究也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<sup>[17]</sup>,减少心肌梗死面积。为此本课题组在既往等长收缩的基础上提出了生理性缺血训练(physiological ischemic training, PIT),即反复对正常肢体血管直接阻断或进行等长收缩造成的暂时可逆性组织缺血,可使VEGF释放或者表达上调<sup>[18]</sup>,循环中的内皮祖细胞释放增加并归巢到病理性缺血部位<sup>[19]</sup>,促进远隔的病理性缺血部位形成侧支循环。

### 3.1 生理性缺血训练和缺血预适应

1986年, Murry等发现,给予机体一次或重复多次亚致死剂量的缺血再灌注刺激,可以促进细胞对随后更长时间的缺血刺激产生适应或增强其耐受性,从而减少组织损伤,并将这种保护作用命名为缺血预适应。过去认为这一现象的保护作用得益于心肌固有侧支循环开放。随着研究不断深入,发现缺血预适应发生时,侧支血流未见明显增加,提示缺血预适应和侧支循环开放是两种独立的心肌缺血保护机制。现有研究表明,缺血预适应可能是通过缺血刺激诱发心脏合成并释放大量的内源性心肌保护物质,作用于心肌细胞表面的特异性受体,激活细胞内信号转导通路,从而发挥内源性心肌保护作用<sup>[20]</sup>。而本课题组提出的生理性缺血训练,是致力于促进远隔侧支循环形成的反复性生理性缺血,即反复在正常骨骼肌形成暂时缺血,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。这表明两个过程既有联系又有区别,联系体现在两者最终目的都是保护心肌;区别体现在两者的病理生理过程存在着显著差异。

### 3.2 生理性缺血训练的缺血负荷

前已述及,正常肢体的生理性缺血训练可以促进远隔病理性缺血部位的侧支循环生成增加,但运动训练、缺血负荷与侧支血管生成三者之间的关系还不明确。因此,确定引起

远隔缺血部位侧支循环生成增加的适宜生理性缺血训练负荷是摆在我们面前的新问题。

适宜缺血负荷,即可诱导最大侧支生成的最小缺血负荷,包括最小缺血强度及最小缺血频率。Andreka等人的研究证实采用袖带加压法使猪的正常肢体产生4次,每次5min的缺血可减少心梗面积<sup>[21]</sup>。Schmidt等人的研究也证实心梗后立即给予正常肢体4次,每次5min的缺血可有效减少心梗带来的损害<sup>[22]</sup>。此后,本课题组又通过一系列的实验对生理性缺血训练的缺血负荷作了进一步的研究,沈梅和苏娟通过施加电刺激,使腓肠肌产生等长收缩运动,每次5min,休息5min,重复8次/d,连续4w,观察到外周血VEGF含量增加<sup>[17]</sup>。赵彦等通过袖带法制作的生理性缺血模型,即用袖带将家兔正常肢体束扎至股动脉搏动消失,持续3min,随后放开5min,重复3次/d,一周5次,重复5w,发现袖带加压组比电刺激等长收缩训练组促进远隔部位侧支循环生成的效果好<sup>[23]</sup>。韩良等<sup>[24]</sup>通过观察不同等长收缩负荷对股动脉固有侧支循环开放的影响,发现促使家兔股动脉固有侧支循环最大开放的最小强度为40%IE<sub>max</sub>,最短刺激时间为4min,固有侧支循环开放持续时间不超过5min,这些成果为接下来研究生理性缺血训练对侧支循环生成的影响奠定了基础。

### 3.3 生理性缺血训练的远隔效应

生理性缺血训练的提出,最重要的基础即其在分子学和细胞学层面上产生的远隔效应。VEGF是特异性地作用于血管内皮细胞的强有力的促有丝分裂因子,在缺血、低氧及血管损伤时能促进血管内皮细胞增殖、迁移及诱导血管生成,是目前研究最多的促血管生成因子之一。本课题组通过家兔单纯心肌缺血模型研究发现,每次2min,每天2次,每周3—5次<sup>[25]</sup>的单纯心肌缺血就足以诱导缺血心肌VEGF的高效表达,从而促进冠状动脉侧支循环的生成,而过多的缺血刺激并没有促使VEGF表达形成相应的增长。随后又证实了运动诱导的适宜可控性心肌缺血可通过缺血区域局部VEGF及其受体Flk-1的表达增加,安全地促进缺血区域局部冠状动脉侧支循环的生成<sup>[26]</sup>。

进一步研究发现,心肌缺血刺激不仅使缺血部位VEGF表达增高,同时也使相邻和远隔组织的VEGF表达增加<sup>[27]</sup>,提示缺血刺激不仅导致局部组织的侧支循环生成,也可能通过VEGF的远隔表达,造成远隔部位侧支循环的形成。血液、心肌及肝脏的VEGF水平具有相关性<sup>[28]</sup>。本课题组的研究结果与这些结果一致,苏娟等<sup>[29]</sup>通过研究等长收缩运动诱导的生理性缺血训练促进心肌缺血模型外周血VEGF的表达,证实骨骼肌生理性缺血训练可以提高外周血VEGF的含量,在训练第2周达高峰,之后进入平台期,其VEGF升高超过单纯心肌缺血训练组。沈梅等<sup>[17]</sup>证实,高强度生理性缺血训练所诱导的VEGF的升高可以转运至远隔缺血部位,从而促进该部

位的血管新生。高晶等<sup>[30]</sup>利用可控性骨骼肌缺血并通过VEGF的远隔作用,在不诱发病理性缺血的前提下,促进冠状动脉狭窄模型和外周动脉狭窄模型的侧支循环生成。提示缺血刺激不仅导致局部组织VEGF增加和血管储备改善,也可以导致VEGF的远隔表达。

虽然上述研究结果提示了生理性缺血训练的远隔作用,并且证实VEGF可以通过远隔作用循环到病理性缺血部位,但VEGF仅仅是侧支生成的促进因子之一,侧支循环生成的关键因素即其细胞学基础并不明了。血管主要由成熟的内皮细胞构成,成熟内皮细胞本身不具有分化能力,因此从逻辑上来讲,病理性缺血心肌内侧支循环生成必须有干细胞迁移,到达缺血部位才有可能实现。而成人的EPCs主要位于骨髓,生理状态下外周血中的EPCs数量极少。在组织缺血状态下,EPCs可从骨髓动员到外周血循环中,推测其可通过归巢机制转移至靶器官,产生促进血管新生的作用。外源性EPCs注入最大的问题在于其靶向性,导致缺血部位作用不足而非缺血部位作用过分产生不良反应;另外由于经费及细胞来源等伦理问题,外源性EPCs长期注入也存在极大困难。因此人们致力于寻找促进内源性EPCs增加的方法。Adams<sup>[31]</sup>的研究发现缺血运动通过促进VEGF表达上调,动员骨髓细胞入血,分化成内皮祖细胞作用于远隔缺血部位,促进侧支生成。有研究证实某些药物可以促进内源性EPCs增加,Matsumura等<sup>[32]</sup>发现在后肢缺血的大鼠,阿托伐他汀可显著增加EPCs释放,促进缺血局部侧支生成。万春晓等通过生理性缺血训练增加了外周血循环EPCs的数量及归巢到缺血心肌局部(在各个实验组中,生理性缺血训练组的EPCs增加最多 $P < 0.01$ ),进而促进了缺血心肌局部侧支循环的生成<sup>[18]</sup>。这一系列的研究使患者自身形成冠状动脉“生物搭桥”以补充缺血局部心肌供血不足成为可能,并且为今后冠心病的康复治疗提供了新的思路。

### 3.4 安全性问题

上述研究结果还处在动物实验阶段,且动物心脏的冠状动脉血管构成与人类有一定差异,因此,寻求一种既能促进侧支循环生成,又不会导致临床危险的治疗途径成为国内外学者一直在思考的问题。研究表明,在正常组织通过等长收缩训练可以造成暂时的可控性缺血,诱导VEGF生成,循环EPCs数量增加并随血液循环进入到远隔的病理性缺血部位,诱发该部位的侧支循环生成增加,虽然一定程度的等长收缩可以导致收缩肌肉的缺血,但对于人体心血管系统是安全的<sup>[18]</sup>。

### 参考文献

- [1] Lopez A, Mathers C, Ezzati M, et al. Global Burden of Disease and Risk Factors[M]. Washington DC, USA: World Health Organisation, 2006.

- [2] 励建安.心脏康复的中心作用[J].中华全科医师杂志,2007,6(10):594—596.
- [3] 黄澎,励建安,王红星,等.运动对慢性冠状动脉狭窄后侧支循环生成的影响[J].中国康复医学杂志,2002,17(1):22—25.
- [4] 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—74,86.
- [5] Onishi T, Shimada K, Sato H, et al. Effects of phase III cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events in elderly patients with stable coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2010, 74(4):709—714.
- [6] Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation[J]. *Circulation*, 2005, 111(3):369—376.
- [7] Savage PD, Antkowiak M, Ades PA. Failure to improve cardiopulmonary fitness in cardiac rehabilitation[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2009, 29(5):284—291; quiz 292—293.
- [8] Guiraud T, Juneau M, Nigam A, et al. Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2010, 108(4):733—740.
- [9] Amundsen BH, Rognmo Ø, Hatlen-Rebhan G, et al. High-intensity aerobic exercise improves diastolic function in coronary artery disease[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2008, 42(2):110—117.
- [10] Moholdt TT, Amundsen BH, Rustad LA, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(6):1031—1037.
- [11] Ades PA, Savage PD, Toth MJ, et al. High-calorie-expenditure exercise: a new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients[J]. *Circulation*, 2009, 119(20):2671—2678.
- [12] Gabay J, Donato M, Pascua A, et al. Effects of isometric exercise on the diastolic function in patients with severe aortic stenosis with or without coronary lesion[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 104(1):52—58.
- [13] 林建华,张琦,郭辉,等.肌肉等长收缩持续时间对人体血压的影响[J].中国康复理论与实践,2007,13(10):998—999.
- [14] 顾晓园,励建安,张勤,等.冠心病患者等长收缩训练的作用及机理[J].中国康复医学杂志,2003,18(5):269—273.
- [15] Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism[J]. *Circulation*, 2007, 116(5):572—584.
- [16] 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.
- [17] Shen M, Gao J, Li J, et al. Effect of ischaemic exercise training of a normal limb on angiogenesis of a pathological ischaemic limb in rabbits[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2009, 117(5):201—208.
- [18] 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.
- [19] Wan C, Li J, Yi L. Enhancement of homing capability of endothelial progenitor cells to ischaemic myocardium through physiological ischaemia training[J]. *J Rehabil Med*, 2011, 43(6):550—555.
- [20] Sommerschild HT, Kirkeboen KA. Preconditioning - endogenous defence mechanisms of the heart[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46(2):123—137.
- [21] Andreka G, Vertesaljai M, Szantho G. Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs[J]. *Heart*, 2007, 93(6):749—752.
- [22] Schmidt MR, Smerup M, Konstantinov IE, et al. Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(4):H1883—1890.
- [23] Zhao Y, Li J, Li 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):1020—1029.
- [24] 韩良,励建安,余滨宾,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.
- [25] 顾劲扬,励建安,王元会,等.心肌缺血周负荷对兔心肌血管内皮生长因子表达的影响[J].中国康复医学杂志,2006,21(2):99—103.
- [26] 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.
- [27] 刘元标,励建安,路鹏,等.家兔短暂心肌缺血后 VEGF 蛋白表达的空间规律[J].中国康复医学杂志,2004,19(6):422—425.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Gao J, Shen M, Guo X, et al. Proteomic mechanism of myocardial angiogenesis augmented by remote ischemic training of skeletal muscle in rabbit[J]. *Cardiovasc Ther*, 2011, 29(3):199—210.
- [31] 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.
- [32] Matsumura M, Fukuda N, Kobayashi N, et al. Effects of atorvastatin on angiogenesis in hindlimb ischemia and endothelial progenitor cell formation in rats[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16(4):319—326.