

·临床研究·

两种生理性缺血训练在冠心病患者中应用效果

陈卫海^{1,2} 许彬³ 倪隽⁴ 陆晓⁵ 顾红美⁶ 杭晓英⁶ 姜敏辉^{4,7}

摘要

目的:验证生理性缺血训练在冠心病患者中的有效性,并探讨两种可控性生理性缺血训练方法的差别,为以后的临床应用提供客观依据。

方法:采用方便抽样方法,于南通市老年康复医院抽选60例冠心病患者,按随机数字表法将患者分为等长收缩组(20例)、袖带加压组(20例)、对照组(20例)。所有入组病例均接受有效的药物常规治疗。其中,等长收缩组:通过握力器诱导上肢肌肉等长收缩,收缩强度为最大等长收缩强度的40%—50%,从而造成肢体骨骼肌短暂可逆的生理性缺血。袖带加压组:通过血压计袖带加压至200mmHg的压力值压迫上臂主要供血血管,形成骨骼肌暂时可逆的生理性缺血。对照组:除药物治疗外,不接受任何干预。干预的时间跨度3个月,2015年11月—2016年1月。比较干预前后各组患者循环血中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、无氧阈水平变化。

结果:干预前,三组患者的VEGF、NO、SBP、DBP、LVEF、无氧阈指标均无显著差异($P>0.05$)。经过3个月干预后,等长收缩组、袖带加压组、对照组分别有1、2、2例失访;等长收缩组和袖带加压组患者的VEGF、NO、LVEF、无氧阈均高于对照组,收缩压和舒张压均相比对照组小幅度降低,并具有显著性差异($P<0.01$);其中,等长收缩组与袖带加压组患者经3个月干预后的VEGF、NO水平并无明显差异($P>0.05$),而等长收缩组患者的LVEF、无氧阈高于袖带加压组患者($P<0.01$),收缩压和舒张压均低于袖带加压组患者($P<0.01$)。每次干预过程中,等长收缩组患者的舒张压较干预前升高($P<0.01$);收缩压也升高,但无显著性差异($P>0.05$);而袖带加压组患者干预时较干预前的收缩压、舒张压均无显著性差异($P>0.05$)。

结论:等长收缩训练和血压计袖带加压训练均能形成可控性骨骼肌的生理性缺血,经过3个月干预后,冠心病患者循环血中VEGF和NO升高,增加了促进冠脉侧支循环新生的可能性;同时LVEF和无氧阈增加,反映心功能改善;患者收缩压和舒张压均有所降低;而等长收缩训练组在降压和改善心功能方面效果更佳。

关键词 冠心病;生理性缺血训练;等长收缩训练;袖带加压训练

中图分类号:R541.4,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2018)-08-0920-08

Effects of two kinds of physiological ischemia training in coronary heart disease patients/CHEN Weihai, XU Bin, NI Jun, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(8): 920—927

Abstract

Objective: To verify the effects of two controllable Physiological ischemia training(PIT) in coronary heart disease(CHD) patients.

Method: From November, 2015 to January, 2016, a total of 60 CHD patients were randomly selected and divided into the IETG(Isometric exercise training group)(n=20), CITG(Cuff inflation training group)(n=20) and NEG(No exercise group)(n=20). All of them received 3 months of routine drug treatment. Patients in the IETG performed isometric handgrip exercises, and in the CITG were kept the cuff inflation training, whereas patients

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.08.008

1 南通大学附属吴江医院,江苏苏州,215600; 2 南通大学医学院; 3 南通大学医学院护理学院; 4 南通大学附属医院; 5 南京医科大学附属医院; 6 南通市老年康复医院; 7 通讯作者

作者简介:陈卫海,男,硕士研究生; 收稿日期:2017-01-10

in the NEG remained sedentary. BP(Blood pressure), VEGF(vascular endothelial growth factor), NO(Nitric oxide), LVEF(Left ventricular ejection fraction), Anaerobic threshold were evaluated before and at the end of interventions.

Result: There was no significant difference in VEGF, NO, SBP, DBP, LVEF, anaerobic threshold among the three groups before training ($P>0.05$). After 3 months intervention, in the IETG and CITG, the VEGF, NO, LVEF, Anaerobic threshold significantly increased and the SBP, DBP reduced comparing with the NEG($P<0.01$). There was no statistically significant difference between IETG and CITG in VEGF and NO($P>0.05$). In the IETG, the LVEF, Anaerobic threshold were significantly higher than the CITG($P<0.01$). While SBP and DBP was significantly lower in the IETG than in the CITG ($P<0.01$). During training, the DBP was moderately increased ($P<0.01$), the SBP was also increased ($P>0.05$) without statistically significant difference in the IETG. While the CITG had no significant impact on BP during training($P>0.05$).

Conclusion: Isometric exercise training and Cuff inflation training can cause controllable PIT. After 3 months intervention, the increasing of VEGF and NO enhances the possibility of promoting coronary collateral circulation. At the same time, the increasing of LVEF and Anaerobic threshold reflects the improvement of cardiac function. The SBP and DBP of Patients were reduced. The IETG had better effect on reducing blood pressure and improving cardiac function than CITG.

Author's address Wujiang Hospital Affiliated to Nantong University, Suzhou Jiangsu Province,215600

Key word coronary heart disease;physiological ischemia training;isometric exercise training;cuff inflation training

缺血性心脏病如冠心病、心绞痛、心肌梗死等会导致心肌组织严重缺血而致残甚至致死,一直以来都是医学界的一个巨大挑战^[1]。近年来,通过促进冠脉侧支循环新生来提高缺血心肌的血管储备是缺血性心脏病研究的热点。一项对 6529 例冠心病患者的 Meta 分析显示,冠脉侧支生成对冠心病患者有保护作用,冠脉侧支生成较多的患者病死率降低 36%^[2],因此我们有必要寻找一种方便、有效的能够促进侧支循环新生的治疗方案。有研究证明,侧支循环的新生可以通过一定强度的有氧训练来实现^[3],但有氧训练会增加心肌的耗氧量,从而加重冠心病患者的缺血反应甚至引起严重后果,如心血管意外等^[4-6]。励建安教授等^[7-8]提出了一种缺血性心脏病的康复训练方法-生理性缺血训练(Physiological ischemia training, PIT),主要是通过血压计袖带加压或者骨骼肌等长收缩形成可控的生理性缺血,并进行了一系列的动物实验,发现该康复训练方法使动物模型血液中 VEGF 与 NO 的表达增加,继而促进了缺血心肌部位侧支循环的形成。后来有研究者将 PIT 应用于临床冠心病患者,发现患者循环血液中 VEGF 与 NO 的表达增加,且两者成正相关,并推测可能促进了缺血心肌侧支循环生成^[9]。由此可

见,PIT 可以作为一种简单、有效、经济、安全的康复训练方法在冠心病患者中运用。目前,关于 PIT 在动物实验中应用效果的相关报道较多,但是关于临床运用的研究较少。因此,本研究主要在冠心病患者中应用 PIT,验证其临床效果,并探讨两种可控性 PIT 的差别,为今后临床应用提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

于 2015 年 11 月—2016 年 2 月在南通市老年康复医院采用方便抽样的方法随机选取 60 例冠心病患者。纳入标准:①年龄 50—70 岁;②经冠脉造影证实单支血管病变(50%<血管狭窄程度<100%)并未予 PCI 处理;③冠脉造影确诊冠心病时间超过 3 个月;④LVEF>40%,NYHA 心功能分级 I—II 级;⑤近半年内未有急性心肌梗死发作;⑥知情告知后,同意参加本研究,并签订知情同意书。排除标准:①严重症状性先天性心脏病、心脏瓣膜病和各种严重器质性心脏病患者;②急性心肌梗死、心功能不全、恶性心律失常患者;③未控制的严重高血压患者;④上肢运动功能障碍、周围血管病变、肿瘤患者。按随机数字表法将入选病例随机分为等长收缩组(20

例)、血压计袖带加压组(20例)和对照组(20例)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集:记录所有纳入组冠心病患者的一般资料,如患者的性别、年龄、BMI指数、收缩压、舒张压、NYHA分级、LVEF、VEGF、NO、无氧阈、既往病史(高血压、糖尿病、高脂血症、是否吸烟)、用药情况(阿司匹林、ADP受体拮抗剂、他汀类药物、硝酸酯类、ACEI类、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、利尿剂等)。

1.2.2 训练方法:所有纳入组冠心病患者均接受有效的常规药物治疗。其中,等长收缩组(IETG):该组病例在有效的常规用药基础上通过相应规格的握力器(握力器规格为该患者本身最大握力的40%—50%)进行每次持续握持1min放松1min,单手重复10次后,换另一侧重复上述动作,此为完整的一组,坚持每天2组,每周5天的训练,训练周期为3个月^[9]。血压计袖带加压训练(ICTG):该组病例在有效常规用药的基础上通过血压计控制200mmHg压力分别对左右上臂进行充气 and 放气,形成3min缺血和5min的再灌注,此为完整的一组,每天完成3组,每周5天,坚持训练3个月^[8]。对照组(NEG):除药物治疗外,不接受任何干预。

1.2.3 主要仪器和试剂:主要仪器:彩色多普勒超声诊断仪:飞利浦HD7;-80℃超低温冰箱:SANYO MDF382E(N);台式离心机:中佳KDC-40;酶标仪与洗板机:XD-711,上海迅达医疗仪器公司;电热恒温水槽:HH.W21;科时迈运动心肺测试仪。

主要试剂:人VEGF酶联免疫分析(美国Tszelisa公司酶标试剂盒);人NO酶联免疫分析(美国Tszelisa公司酶标试剂盒)。

1.2.4 样本采集与测定:样本采集:循环血VEGF浓度与NO浓度收集:干预前抽取患者外周血两管,取两支分离胶促凝管,将抽取的两管外周血分别各抽取5ml注入两支分离胶促凝管中,静置20min,然后以2000r/min速度离心20min,分离上层血清并做标记,置入-80℃冰箱保存,待3个月干预后,重复上述操作收集血清样本,待收集完全后一并测定浓度。

血压、LVEF以及无氧阈等指标分别在训练3个月前各测定一次,其中血压于每次训练过程中的前中后各测一次并记录。

样本测定:VEGF浓度的检测:双抗体夹心法检测。①从冰箱中取出的试验用试剂待温度与室温平衡后使用,根据需求在ELISA板设空白孔、标准孔、待测样品孔,向标准孔中加入50 μ l标准品,向待测样品孔中各加入40 μ l样品稀释液,然后再按序逐个加待测样品10 μ l,其中空白孔不加样品和酶标工作液;加样时应将所加物加在ELISA板孔的底部,避免加在孔壁上,并注意不可溅出,不可产生气泡。②37℃恒温箱温育30min;③用洗涤液反复清洗ELISA板上各孔4次;④除空白孔外,各孔加入50 μ l酶标工作液;⑤重复操作②;⑥重复操作③;⑦每孔先加入50 μ l显色剂A,再加入50 μ l显色剂B,轻轻震荡混匀,37℃避光显色15min;⑧将50 μ l终止液加入各孔终止反应;⑨利用酶标仪通过空白孔调零,采用450nm波长依序测量各孔的吸光度。

NO浓度的检测:步骤同VEGF的测定方法。血压计、彩色多普勒超声心动仪和科时迈运动心肺测试仪分别测定血压、LVEF和无氧阈。

1.3 统计学分析

统计学分析采用SPSS 17.0软件,计量资料以均数 \pm 标准差的形式表示,三组一般临床资料的比较使用单因素方差分析、二分类计数资料的分析采用 χ^2 检验;3个月前后NO的浓度、VEGF的浓度、收缩压、舒张压、LVEF、无氧阈的组内比较采用配对 t 检验、组间比较采用单因素方差分析;当 $P<0.05$,差异有显著性意义。

2 结果

2.1 一般资料

经过3个月干预后,其中等长收缩组、袖带加压组、对照组分别有1、2、2例失访。3组受试者的性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、NYHA分级、LVEF、VEGF、NO、无氧阈、既往病史(高血压、糖尿病、高脂血症、是否吸烟)、用药情况(阿司匹林、ADP受体拮抗剂、他汀类药物、硝酸酯类、ACEI类、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、利尿剂等)比较,均无显著性差异($P>0.05$),见表1。

2.2 对生理性缺血的影响

见图1—4。多普勒超声血流图示,很明显等长收缩和血压计袖带加压均能有效减少桡动脉血流造

成肢体的生理性缺血。

2.3 对循环血 VEGF 和 NO 的影响

干预前,3组冠心病患者循环血中 VEGF 和 NO 在基线水平并无明显差异($P>0.05$),具有统计学可比性。但是经过3个月的干预后,等长收缩组和袖带加压组冠心病患者循环血中 VEGF 和 NO 水平较3个月前明显增高($P<0.01$);与对照组相比,等长收缩组和袖带加压组冠心病患者循环血中 VEGF 和 NO 水平均明显增高($P<0.01$);而经过3个月的干预后,等长收缩组和袖带加压组冠心病患者循环血中

VEGF 和 NO 水平无明显差异($P>0.05$),见表2。

2.4 对血压变化的影响

干预前,3组冠心病患者的收缩压和舒张压在基线水平无显著性差异($P>0.05$)。经3个月的干预后,等长收缩组和袖带加压组冠心病患者的收缩压和舒张压水平均较3个月前降低($P<0.01$);与对照组相比,等长收缩组和袖带加压组冠心病患者的收缩压和舒张压水平均明显降低($P<0.01$);而通过比较经3个月干预后的等长收缩组和袖带加压组冠心病患者收缩压和舒张压水平发现,等长收缩组收缩压

表1 3组一般资料比较

	等长收缩组(19例)	袖带加压组(18例)	对照组(18例)	$F(\chi^2)$	P
性别(男/女)	11/8	9/9	11/7	0.479	0.787
年龄(岁)	62.84±5.54	64.44±8.28	65.89±5.51	1.000	0.375
BMI	24.59±2.72	23.29±1.58	24.51±3.61	1.236	0.291
心率(次/min)	79.53±5.69	79.11±8.48	76.78±5.89	0.870	0.425
收缩压(mmHg)	143.32±7.48	143.94±9.55	145.78±7.73	0.436	0.649
舒张压(mmHg)	82.63±7.65	83.50±7.12	83.22±6.53	0.072	0.931
NYHA(I / II / III / IV)	5/14/0/0	3/15/0/0	4/14/0/0	0.507	0.776
LVEF(%)	54.21±7.38	53.39±7.41	51.44±7.60	0.664	0.519
VEGF(pg/ml)	130.0±32.27	139.88±28.47	138.0±23.83	0.624	0.540
NO(μmol/L)	61.50±13.36	64.64±12.54	65.57±11.56	0.538	0.587
无氧阈(ml/kg·min)	11.15±2.64	11.26±3.16	11.86±2.57	0.340	0.714
既往病史:					
高血压	11	9	11	0.479	0.787
糖尿病	8	8	9	0.243	0.885
高脂血症	9	8	8	0.043	0.979
吸烟	8	7	10	1.140	0.566
SA/UA/AMI	2/14/3	2/15/1	3/14/1	1.872	0.759
用药情况:					
阿司匹林	18	17	16	0.586	0.746
氯吡格雷	16	14	16	0.819	0.664
阿托伐他汀	19	18	17	2.094	0.351
硝酸酯类	12	13	13	0.478	0.787
ACEI/ARB	13	15	12	1.532	0.465
B受体阻滞剂	5	8	4	2.368	0.306
钙通道阻滞剂	7	4	6	0.999	0.607
利尿剂	3	4	3	0.298	0.861

注:三组一般临床资料的比较使用单因素方差分析、二分类计数资料的分析采用 χ^2 检验。BMI:基础代谢率;NYHA分级:纽约心脏病协会功能分级;SA:稳定性心绞痛;UA:不稳定心绞痛;AMI:急性心肌梗死;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体拮抗剂

图1 等长收缩训练前 桡动脉血流



图2 等长收缩训练时 桡动脉血流

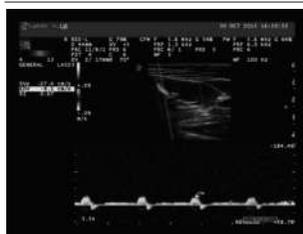


图3 袖带加压训练前 桡动脉血流

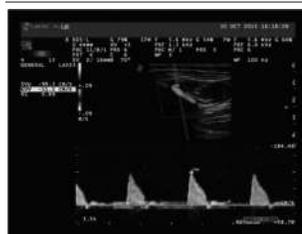
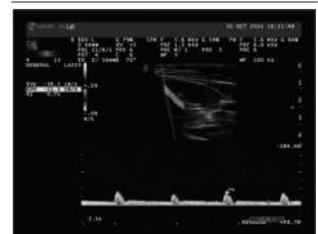


图4 袖带加压训练时 桡动脉血流



和舒张压下降更明显($P<0.01$),见表3。

2.5 对LVEF和无氧阈的影响

干预前,3组冠心病患者的LVEF和无氧阈在基线水平无显著性差异($P>0.05$)。经3个月的干预后,等长收缩组和袖带加压组冠心病患者的LVEF和无氧阈水平均较3个月前增高($P<0.01$);与对照组相比,等长收缩组和袖带加压组冠心病患者的LVEF和无氧阈水平均明显增高($P<0.01$);而通过比较经3个月干预后的等长收缩组和袖带加压组冠心病患者LVEF和无氧阈水平发现,等长收缩组LVEF和无氧阈增高更明显($P<0.01$),见表4。

2.6 干预过程中血压的变化

在等长收缩组,干预前、干预时和干预后收缩压并无显著性差异($P>0.05$),而舒张压则在干预时明显较干预前和干预后增高($P<0.01$);在袖带加压组,

不管是收缩压还是舒张压,在干预前、干预时和干预后并无显著性差异($P>0.05$),见表5。

3 讨论

3.1 PIT的概念及其干预方式

在寒冷的冬天,双手被冻得青紫,正是寒冷刺激血管短时间收缩引起双手皮肤血液供应减少,形成的一种缺血状态,但是这种缺血并没有引起组织器官功能的障碍,是机体常见的生理改变之一,是一种生理性缺血,属于机体的一种自我保护。但是一旦缺血超出了代偿机制的调控范围,组织器官就会因为缺血发生功能性障碍,这就属于病理性缺血^[10]。既往有研究表明,发生过心绞痛和心肌梗死的患者再次发病的几率以及病死率明显降低^[11-12],而且通过影像学检查意外发现反复发作的患者的冠状动

表2 3个月干预后3组循环血中VEGF和NO的比较

组别	VEGF(pg/ml)			t	P	NO(μ mol/L)			t	P
	干预前	干预后	差值			干预前	干预后	差值		
IETG	130.08±32.27	165.28±21.74 ^{①②}	32.21±30.67	-4.999	0.000	61.50±13.36	81.19±13.85 ^{①②}	19.69±14.75	-5.817	0.000
CITG	139.88±28.47	162.33±18.27 ^{①②}	22.39±25.57	-3.712	0.002	64.64±12.54	86.26±8.72 ^{①②}	21.63±14.94	-6.610	0.000
NEG	138.03±23.82	131.53±22.87	-6.56±35.02	0.789	0.441	65.57±11.56	64.32±8.08	-1.24±11.91	0.442	0.664
F	0.624	14.342				0.538	21.142			
P	0.540	0.000				0.587	0.000			

注:与干预前比较:① $P<0.01$;与对照组比较:② $P<0.01$

表3 3个月干预后3组血压变化的比较

组别	收缩压(mmHg)			t	P	舒张压(mmHg)			t	P
	干预前	干预后	差值			干预前	干预后	差值		
IETG	143.32±7.48	132.79±8.89 ^{①②③}	10.53±8.70	5.273	0.000	82.63±7.65	76.67±5.62 ^{①②③}	6.32±5.63	4.892	0.000
CITG	143.94±9.55	139.44±7.10 ^{①②}	4.50±6.04	3.160	0.006	83.50±7.12	80.83±6.59 ^①	2.67±2.14	5.282	0.000
NEG	145.78±7.73	145.22±6.88	-0.33±5.83	0.405	0.690	83.22±6.53	83.61±6.24	-0.39±1.50	-1.100	0.287
F	0.436	12.080				0.072	6.613			
P	0.649	0.000				0.931	0.003			

注:与干预前比较:① $P<0.01$;与对照组比较:② $P<0.01$;与袖带加压组比较:③ $P<0.01$

表4 3个月干预后3组LVEF和无氧阈的比较

组别	LVEF(%)			t	P	无氧阈(ml/kg·min)			t	P
	干预前	干预后	差值			干预前	干预后	差值		
IETG	54.21±7.38	59.63±6.07 ^{①②③}	6.84±4.34	-6.006	0.000	11.15±2.64	18.02±3.77 ^{①②③}	6.87±3.97	-7.549	0.000
CITG	53.39±7.41	56.28±6.61 ^{①②}	2.94±1.83	-6.891	0.000	11.26±3.16	14.74±2.29 ^{①②}	3.47±2.20	-6.702	0.000
NEG	51.44±7.60	51.61±7.25	0.17±1.86	-0.381	0.708	11.86±2.57	11.85±2.07	-0.02±1.10	0.066	0.948
F	0.664	9.915				0.340	22.033			
P	0.519	0.000				0.714	0.000			

注:与干预前比较:① $P<0.05$;与对照组比较:② $P<0.05$;与袖带加压组比较:③ $P<0.05$

表5 干预过程中2组血压变化的比较

组别	收缩压(mmHg)			F	P	舒张压(mmHg)			F	P
	干预前	干预时	干预后			干预前	干预时	干预后		
IETG	143.32±7.48	148.89±7.67	144.42±7.12	3.006	0.058	82.63±7.65	93.79±7.17 ^{①②}	83.84±7.27	13.126	0.000
CITG	143.94±9.55	142.78±10.70	142.56±9.88	0.099	0.906	83.50±7.12	83.06±6.01	83.39±6.54	0.022	0.978

注:与干预前比较:① $P<0.05$;与干预后比较:② $P<0.05$

脉侧支循环血流量明显丰富^[13]。Meier P等^[14]对稳定性心绞痛患者及健康人长期随访中发现稳定性心绞痛患者能通过侧支血流的招募来增加冠脉侧支循环的形成。另有研究发现慢性完全性闭塞的冠状动脉的下游心肌损伤的程度与侧支循环生成的数量成反比,有效侧支循环的形成对缺血心肌起保护作用,提高冠心病患者远期的预后^[15]。心绞痛的发病机制即冠状动脉的供血与心肌的需血之间发生矛盾,冠状动脉血流量不能满足心肌代谢的需要,引起心肌急剧的,暂时的缺血缺氧^[16],因此有研究者推测反复间歇性短暂的心肌缺血或许可以促进冠状动脉侧支循环的生成。但是,心脏一旦因为过分缺血而导致心肌不可逆坏死、脏器功能障碍时,会严重威胁到患者生命,因此我们不能冒险通过诱发心肌的反复间歇性短暂缺血来促进冠状动脉侧支循环的新生。为避免发生上述情况,有研究者提出了PIT的新概念,即通过有效的干预诱发非重要脏器如肢体骨骼肌部位发生反复间歇性短暂的缺血,并因此增加循环血中VEGF和NO的水平,从而促进远隔病理性缺血部位的侧支循环新生,改善心肌血供^[7-8]。PIT干预方式主要包括两种,一是等长收缩运动,其特征是肌纤维长度保持不变的情况下,肌肉张力增高。由于其肌肉张力增高,一定程度地压迫了穿行于肌肉内的血管,可以导致局部不同程度的血流障碍,最终导致可逆性肢体缺血^[17]。二是血压计袖带加压压迫上臂主要供血血管,也可以形成可逆性肢体缺血^[8,18]。

3.2 PIT对循环血VEGF和NO水平的影响

VEGF是对血管形成具有促进作用的重要生长因子,可因缺血刺激诱导合成增加,继而促进血管新生^[19-20]。刘元标等^[21]在对动物进行心肌缺血实验中发现缺血训练不仅使心肌部位VEGF表达增高,也使临近组织和远端组织表达增加,且远端组织与心肌的VEGF具有相关性。有研究发现心肌缺血部位不仅有VEGF表达增加,同时NO合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)也相应增加,并且存在正相关^[22]。Kocaman SA等^[23]对74例患者的研究发现NOS的抑制剂-非对称性二甲基精氨酸(Asymmetric dimethylarginine, ADMA)与冠脉侧支形成不佳有关,并且侧支循环形成良好的患者血浆

ADMA含量较低,而侧支循环形成差的患者血浆ADMA含量高,可见NO在侧支循环形成中也起着一定的作用,并且与侧支循环的新生成正相关。李玲等^[20]通过实验归纳总结了VEGF与NO对侧支循环新生的相互促进作用,VEGF可以通过增强eNOS表达来增加NO的合成,且eNOS可以促进VEGF的生成引起的血管新生。经过3个月的干预后,本研究发现与对照组相比,等长收缩组和袖带加压组均能增加冠心病患者循环血中VEGF和NO水平,而等长收缩训练和血压计袖带加压训练在促进循环血中VEGF和NO表达上并无明显的差异。因此,我们推测,PIT可以通过外周肢体骨骼肌的缺血来刺激循环血中VEGF和NO表达增加,并能作用于心脏,促进心脏冠脉侧支血管的新生,改善缺血心肌的血供。

3.3 PIT对人体血流动力学的影响

LIN等^[9]对每一次PIT前、PIT时和PIT后的血压和心率变化进行了研究,发现PIT时确实会有收缩压和舒张压小幅度的增高以及心率的加快的现象,但PIT后又恢复到PIT前的水平,并且经过3个月PIT后,每次实施PIT时,患者血压增量有下降趋势,表明心脏对PIT的耐受性提高,心功能改善。但是PIT这种能引起心率及血压反应的现象可能会导致冠心病患者严重的临床后果,其安全性一直未被得到证实,因此一直未在临床得到广泛运用。但是顾晓圆等^[24]在对冠心病患者进行等长收缩训练研究的时候发现,PIT可以提高患者心脏对运动的耐受性,改善心功能,并且PIT未诱发1例心绞痛。一项关于PIT的Meta分析显示,接受一段时间PIT训练后,收缩压和舒张压均有不同程度降低^[25]。其降压的具体机制尚未有文献阐述,可能与PIT促进循环血中VEGF和NO水平增高以及心功能改善有关。本研究经过3个月的PIT后,与对照组相比,等长收缩组和袖带加压组收缩压和舒张压均有明显降低。而与袖带加压组相比,等长收缩组降低更明显。但是在具体PIT的干预过程中,袖带加压并没有对血压产生明显的影响,等长收缩组可以使患者舒张压明显升高,而收缩压有升高趋势,但无显著性差异。

3.4 PIT对冠心病患者心功能的影响

缺血性心脏病因心肌组织的缺血缺氧引起心肌

不可逆性坏死,从而导致室壁运动障碍,最终影响心脏的泵血功能^[26]。大量动物实验已经证实,PIT能够促进冠脉侧支循环生成,从而改善心肌血供,减少心肌梗死面积,增强心肌收缩力^[22,27-29]。因此,本文研究者认为PIT能够改善冠心病患者的心功能。本研究选取了LVEF、无氧阈指标来反映心功能情况。3个月的PIT后,相比于对照组,等长收缩组和袖带加压组LVEF和无氧阈均有明显增高,证实了PIT确实能改善冠心病患者的心功能。并且与袖带加压组相比,等长收缩组的心功能指标要明显优于袖带加压组。

3.5 两种PIT方式适用范围探讨

本研究结果显示,与血压计袖带加压相比,等长收缩在改善心功能方面有着明显的优势,但等长收缩是一种主动运动,而血压计袖带加压则是一种被动运动,所以,对于昏迷或者肢体瘫痪等原因无法进行主动运动的患者,血压计袖带加压则是优选。因此,PIT的两种方法各有优劣。

4 结论

等长收缩训练和血压计袖带加压训练均能形成生理性缺血,经过一段时间干预后,冠心病患者的收缩压和舒张压降低、心功能改善,而等长收缩训练组效果更佳。结合现有的动物实验结论,研究者推测,经过一段时间PIT干预后,可刺激冠心病患者循环血中VEGF和NO表达,并通过循环血作用于缺血心肌,促进冠脉侧支循环的生成,增加心肌血供,改善血流动力学,减轻心脏负荷,最终改善心功能。综上所述,生理性缺血训练有望作为一种经济、有效、无创的康复训练方式运用到冠心病患者的长期康复中。由于条件限制,本研究采用了方便抽样,对研究结果有一定的影响,建议以后可多中心、大样本随机对照研究。另外,临床患者冠脉侧支循环新生的检查建议行冠脉造影检查,但是由于在3个月的干预前后两次行冠脉造影检查对患者来说不可行,不仅增加了患者经济负担,同时对患者本身也是一种伤害,所以本研究并未直接通过有创检查来证明VEGF和NO增高促进冠脉侧支循环的新生,而是结合前期的动物实验以及心功能的改善做出的结论,缺乏科学依据。因此,PIT临床应用的具体作用机制还有待进一步的研究探讨。

参考文献

- [1] Mensah GA, Moran AE, Roth GA, et al. The global burden of cardiovascular diseases, 1990-2010[J]. *Global Heart*, 2014, 9(1): 183—184.
- [2] Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis [J]. *European Heart Journal*, 2012, 33(5): 614—621.
- [3] Lu X, Wu T, Huang P, et al. Effect and mechanism of intermittent myocardial ischemia induced by exercise on coronary collateral formation[J]. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2008, 87(10): 803—814.
- [4] Siegelová J, Pochmonová J, Mifková L et al. Aerobic training combined with resistance exercise in ischemic heart disease[J]. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2010, 24(4): 29.
- [5] Meneghelo RS, Magalhaes HM, Smanio PE, et al. Evaluation of prescription of exercise, for rehabilitation of coronary artery disease patients by myocardial scintigraphy[J]. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 2008, 91(4): 245—251.
- [6] Fuchs AR, Meneghelo RS, Stefanini E, et al. Exercise may cause myocardial ischemia at the anaerobic threshold in cardiac rehabilitation programs[J]. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research*, 2009, 42(3): 272—278.
- [7] Lin A, Li J, Zhao Y, et al. Effect of physiologic ischemic training on protection of myocardial infarction in rabbits[J]. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2011, 90(2): 97—105.
- [8] 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]. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2011, 90(12): 1020—1029.
- [9] Lin S, Chen Y, Li Y, et al. Physical Ischemia Induced by Isometric Exercise Facilitated Collateral Development in the Remote Ischemic Myocardium of Humans[J]. *Clinical Science*, 2014, 127(10): 581—588.
- [10] Arsene D, Vasilescu F, Toader C, et al. Clinico-pathological correlations in fatal ischemic stroke. An immunohistochemical study of human brain penumbra[J]. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 2011, 52(1): 29.
- [11] Kobayashi Y, Miyazaki S, Itoh A, et al. Previous angina reduces in-hospital death in patients with acute myocardial infarction[J]. *American Journal of Cardiology*, 1998, 81(2): 117—122.
- [12] Ottani F, Galvani M, Femini D, et al. Prodromal angina limits infarct size A role for ischemic preconditioning[J]. *Circulation*, 1995, 91(2): 291—297.
- [13] Senti S, Fleisch M, Biinger M, et al. Long-term physical ex-

- ercise and quantitatively assessed human coronary collateral circulation[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 1998, 32(1): 49—56.
- [14] Meier P, Gloekler S, Zbinden R, et al. Beneficial effect of recruitable collaterals[J]. *Circulation*, 2007, 116(9): 975—983.
- [15] Choi JH, Chang SA, Choi JO, et al. Frequency of myocardial infarction and its relationship to angiographic collateral flow in territories supplied by chronically occluded coronary arteries[J]. *Circulation*, 2013, 127(6): 703—709.
- [16] 祝长芝, 郭美荣, 王芳. 不稳定型心绞痛的发病机制及药物治疗进展[J]. *医药前沿*, 2016, 6(12).
- [17] Nakada M, Demura S, Yamaji S, et al. Relationships between force curves and muscle oxygenation kinetics during repeated handgrip[J]. *Journal of Physiological Anthropology & Applied Human Science*, 2004, 23(6): 191—196.
- [18] 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): 1883—1990.
- [19] Gu J, Wang Y, Li J, et al. Proteomic analysis of left ventricular tissues following intermittent myocardial ischemia during coronary collateralization in rabbits[J]. *International Journal of Cardiology*, 2008, 131(3): 326—335.
- [20] 李玲, 陆晓, 励建安, 等. 血管内皮生长因子和一氧化氮对兔生理性缺血冠状动脉侧支血流量的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(4): 241—244.
- [21] 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.
- [22] 李咏雪, 林松, 陆晓, 等. 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[J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27(4): 293—299.
- [23] Kocaman SA, Sahinarstan A, Biberohlu G, et al. Asymmetric dimethylarginine and coronary collateral vessel development[J]. *Coronary Artery Disease*, 2008, 19(7): 469—474.
- [24] 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.
- [25] 陈卫海, 许彬, 丁文森, 等. 生理性缺血训练临床应用效果的 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(26): 3204—3209.
- [26] Sionis A, Ruiz-Nodar JM, Fernandez-Ortiz A, et al. Update on ischemic heart disease and intensive cardiac care[J]. *Revista Espa De Cardiologia*, 2015, 68(3): 234—241.
- [27] 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]. *Clinical Science*, 2009, 117(5): 201—208.
- [28] Wang J, Li Jianan, T Jin. The effect of daily myocardial ischemic burden on expression of VEGF in heart of New Zealand rabbit. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2005.
- [29] Gu J, J Li, Y Wang. The effects of weekly myocardial ischemic burden on expression of VEGF in myocardium of rabbits[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2006, 21(2): 99—103.

(上接第 919 页)

- 180—181.
- [7] Oldridge N. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: meta-analysis outcomes revisited[J]. *Future Cardiol*, 2012, 8(5): 729—751.
- [8] 陈金. 动感单车对人体心肺功能影响的实验研究[J]. *衡水学院学报*, 2013, 15(4): 60—63.
- [9] 王磊, 高真真, 潘化平. 个体化有氧运动对冠心病患者心率恢复及运动能力的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(3): 242—246.
- [10] 李大严, 邢波, 俸永红, 等. 心肺运动试验后冠心病患者心率恢复与心肺功能及生活质量的关系[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 36(7): 3152—3154.
- [11] 刘西花, 毕鸿雁, 林远. 心肺康复治疗对冠心病患者心肺功能及生活质量的影响[J]. *中国康复*, 2014, 29(2): 93—95.
- [12] Deley G, Picard G, Taylor JA. Arterial baroreflex control of cardiac vagal outflow in older individuals can be enhanced by aerobic exercise training[J]. *Hypertension*, 2009, 53(5): 826—832.
- [13] 郑华, 原晓晶. 康复训练对冠心病患者有氧运动功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34(4): 293—294.
- [14] 毛颖颖, 刘海平, 眭舒兰, 等. 急性有氧运动和抗阻训练对中心动脉压的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 36(4): 283—286.