

【Key words】 Enhanced external counterpulsation; Hemodynamics; Cardiovascular disease; Cardiac rehabilitation; Cardiac adjuvant therapy

增强型体外反搏 (EECP) 是一种无创辅助循环技术及装置, 目前广泛应用于防治心血管疾病中。作为心脏康复的一个重要心脏辅助治疗手段, EECP 对于心血管疾病的预防、治疗及康复都发挥着不可忽视的作用。随着对 EECP 研究的深入, 如今 EECP 不仅应用于心力衰竭的治疗与康复, 而且更广泛地应用在多种心血管疾病的治疗、康复等环节中。本文对 EECP 在心血管疾病康复领域中的进展进行综述, 并对其在临床的未来运用进行展望。

一、EECP 的工作原理

反搏是通过机械的方式, 使主动脉内收缩期血压降低、舒张期血压增高, 以辅助心脏做功, 改善血液循环, 增加心、脑、肾等重要器官的血流灌注的一种辅助循环方法。常用的反搏方法有主动脉内气囊反搏和体外反搏两种。目前体外反搏在国际上被广泛应用的是 EECP 装置, 其工作原理是在患者的小腿、大腿及臀部分段包裹特制的气囊套, 由电子控制系统检测追踪患者的心电图 R 波, 通过电子计算机实时推算心脏的收缩期和舒张期, 气源系统根据指令对各段气囊进行充气、排气, 在心脏舒张期各段气囊由远及近地以大约 50 ms 的时差序贯充气, 提高舒张期灌注压; 当心脏进入收缩期, 电指令全部气囊迅速同步排气, 下肢减压后动脉舒张, 容纳更多来自主动脉的血液, 使心脏的后负荷得以减轻。

二、EECP 对心血管疾病的作用机制

EECP 作为心脏康复的一种重要手段, 在心血管疾病的预防、治疗和康复中都起着重要的作用。EECP 的病理生理机制及其对心血管疾病的作用机制被普遍认为是 EECP 通过调节血流切应力、改善血管内皮功能及抗动脉粥样硬化等机制发挥作用, 从而起到预防、治疗及康复心血管疾病的疗效。

1. 调节血流切应力

研究表明, EECP 可改善血流动力学, 提升动脉血流切应力, 即血流与血管内皮间产生的平行于管壁的摩擦力, 被认为是 EECP 装置的主要

机制。当人体血流动力学紊乱时, 血管收缩、血流湍流形成, 震荡剪切指数增加, 血流切应力降低。当受试者接受 EECP 治疗时, EECP 同步心动周期充、放气, 提高受试者舒张期灌注压, 减轻心脏后负荷, 同时改善血管壁弹性, 减少血流湍流现象, 降低外周血管阻力, 同时侧支血流指数及血流储备分数增加, 器官组织血流量增加, 从而降低震荡剪切指数, 增加动脉血流切应力 30~60 dyne/cm², 从而稳定血流, 维持血流动力学稳定, 改善器官组织灌注^[1,3]。笔者既往的研究也发现 EECP 治疗可增加头臂干及冠状动脉血流量, 改善侧支循环及血流储备, 进而改善心肌缺血缺氧状态^[4]。

2. 改善血管内皮功能

EECP 能明显改善排列紊乱的血管内皮, 舒张血管内皮, 改善血管内皮功能, 其作用可能与血管内皮细胞在不同血流切应力下的反应差异有关^[5]。当血管内皮细胞暴露在高血流切应力下, 血管内皮细胞表达促炎症因子及脂质过氧化标记物, 如内皮素-1、氧自由基等水平明显下降, 抑制血管内皮细胞的炎症反应^[6]。同时抑癌基因 p53 的表达水平上调, 端粒重复序列结合因子-2 水平提高, 血管内皮细胞及心肌细胞衰老得以延缓^[7]。除此之外, EECP 增加血管中血流切应力, 上调血管内皮生长因子的表达合成, 如血管性假血友病因子、血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和肝细胞生长因子, 促进内源性内皮祖细胞动员、归巢和分化, 促进血管的新生和形成^[5]。

3. 抗动脉粥样硬化

血管内皮细胞在不同血流切应力下的反应具有差异。在低血流切应力状态下, 血管内皮细胞表达为动脉粥样硬化表型, 上调促动脉粥样硬化因子的表达, 在低血流切应力区域形成“脂质浓度极化”的现象, 促进动脉粥样硬化斑块的形成。而在高水平血流切应力下, 血管内皮细胞表达为具有抗动脉粥样硬化作用的表型, 降低炎症因子表达水平、提高抗氧化应激因子水平, 且对现有动脉粥样硬化的血管具有正性重塑的作用^[5,8]。同样有研究发现, EECP 可以抑制单核细胞游走、

吞噬,减少泡沫细胞的产生,从而抑制动脉粥样硬化形成。最近研究发现,EECP通过抑制血管内皮细胞黏附分子、血小板源性生长因子受体和纤溶酶原激活物抑制剂-1等促血小板聚集因子的表达,抑制血小板聚集,尤其是花生四烯酸诱导的血小板聚集,从而抑制动脉粥样硬化形成^[8]。

三、EECP对心血管疾病康复的影响

1. 慢性心功能不全

慢性心功能不全患者接受足疗程EECP治疗后,中心动脉压及主动脉脉压降低,心肌供氧-供血平衡改善,左心室耗能指数和心肌耗氧量指数降低,冠状动脉灌注压和心内膜下灌注指数增加,心脏前、后负荷减轻,心功能不全症状得以改善^[9]。在PEECH试验中,前瞻性评估了EECP对慢性心功能不全患者的作用,其结果显示,EECP改善了慢性心功能不全患者的运动耐量,35%受试者的最大运动耐受时长增加至少1 min,心功能分级改善持续6个月,明尼苏达生活评分在EECP治疗1周后明显改善,该结果在65岁以上的老年人群中更为明显^[10-11]。除此之外,EECP可明显增加慢性心力衰竭患者6 min步行距离,提高LVEF,降低血清N-末端B型利钠肽原水平,缓解慢性心力衰竭症状^[12]。对因心力衰竭住院的缺血性心肌病患者在出院90 d内接受足疗程EECP治疗并随访,发现相对于预测的34%再住院率,仅有6.1%接受EECP治疗的缺血性心肌病患者因心力衰竭再住院^[13]。此外,接受EECP治疗后缺血性心肌病患者平均步行距离增加52 m(18.4%),杜克活动状态指数增加9.95点(100%),分别有61%及60%的患者NYHA心功能分级及加拿大心绞痛分级得到改善^[13]。不管是收缩期抑或舒张期心力衰竭患者,在接受足疗程EECP治疗后,患者的90 d再住院率降低,且主要心血管不良事件(MACE)发生减少^[14]。

2. 缺血性心肌病

对于缺血性心肌病患者而言,改善舒张压/收缩压比值能有效改善冠状动脉血流动力学。与正常冠状动脉相比,重度狭窄的冠状动脉(大于75%面积狭窄)在EECP中血流动力学改善更为明显,平均壁面剪切应力风险区表面积比与震荡剪切指数风险区表面积比下降(分别由12.3%降至6.7%,6.8%降至2.5%)^[15]。MUST-EECP是第一

个研究EECP对缺血性心肌病患者影响的多中心、前瞻性的随机对照试验,试验结果显示,EECP治疗后患者运动耐量、负荷运动时ST段下降1 mm、心绞痛发作频率和硝酸甘油使用频率均有明显改善,70%的患者症状改善可持续1年^[16]。还有研究显示,缺血性心肌病患者在接受17次半疗程EECP治疗时也可使主动脉压降低,主动脉收缩张力时间指数降低,左心室充盈压降低,心肌耗氧量下降,改善心肌灌注,左心室后负荷降低,从而降低加拿大心绞痛分级,减少硝酸酯类药物用量^[17]。而在EECP治疗有效的缺血性心肌病患者中,75%的患者在3~5年内持续获益,64%的患者5年内无MACE发生^[18]。

3. 难治性心绞痛

难治性心绞痛除常规药物治疗外,心脏康复治疗对于难治性心绞痛患者而言是值得尝试的治疗方式。EECP治疗后,难治性心绞痛患者负荷运动耐受时间由6.48 min增加到9.20 min,最大运动负荷当量由4.44代谢当量增加至5.65代谢当量,LVEF由42.65%上升至44.26%^[19]。一项荟萃分析表明,在接受足疗程EECP治疗后,72%的难治性心绞痛患者心绞痛症状缓解,52%的患者无心绞痛再发作,且2年内因心绞痛再住院率及MACE发生率降低,2年内生存率为83%,极大程度改善了难治性心绞痛患者的生活质量及预后^[20]。对未行PCI或冠状动脉旁路移植术的难治性心绞痛患者予EECP治疗后,调查发现受试者西雅图心绞痛问卷得分明显下降,在治疗前高NYHA心功能分级患者人群中该差异更加明显,该效果在EECP治疗第5~7周开始明显^[21-22]。绝大多数难治性心绞痛患者对EECP有良好的耐受性,报告的MACE相对更少,同时还可以减轻患者焦虑的心理状态^[23]。EECP对于难治性心绞痛患者而言是安全、可靠、有效的微创心脏康复治疗手段,EECP对于难治性心绞痛的疗效值得肯定和支持。

4. 扩张型心肌病

对于扩张型心肌病患者而言,除了坚持药物治疗之外,心脏的康复锻炼对其预后也是极其重要的。临床上发现,扩张型心肌病患者在常规药物治疗基础上,加予心脏康复指导及足疗程EECP治疗并随访2个月,扩张型心肌病患者利钠肽、癌抗原125等血清学心功能指标较前降低,

LVEF、心输出量增加,左心室舒张末期内径减小,6 min 步行试验距离增加^[24]。这对于扩张型心肌病患者而言,在坚持药物治疗基础上,接受EECP为主的心脏康复可改善患者心肌功能,进而改善生活质量及预后。

5. 心脏 X 综合征

心脏 X 综合征由于其病理生理特殊性,目前国际上对其尚无特异性的治疗方式,常规抗心肌缺血药物及曲美他嗪均可缓解心绞痛症状,但由于疗效的个体差异,对于心脏 X 综合征的治疗方法仍有待进一步挖掘。在常规治疗基础上对心脏 X 综合征患者加予足疗程的EECP治疗,随访1年后发现,心脏 X 综合征患者心绞痛症状均有所缓解,87%的受试者无MACE发生^[25]。由此笔者认为,常规药物治疗基础上加予足疗程的EECP可以作为治疗心脏 X 综合征的一种有效无创治疗手段,以减少心绞痛发作频率、降低疼痛程度,从而改善患者的生活质量。

四、结 语

EECP目前仍主要应用于心绞痛、心力衰竭的患者,通过调节血流切应力、改善血管内皮功能、抑制炎症及抗动脉粥样硬化等病理生理机制发挥作用,增加冠状动脉回心血量,改善心肌供氧-供血平衡,改善心脏前、后负荷,从而缓解心绞痛及心力衰竭症状。但随着研究的不断进展,EECP开始在更多心血管疾病(如扩张型心肌病、心脏 X 综合征)中得以运用,并为患者取得了客观的益处。作为无创的心脏康复技术,EECP将在心血管疾病领域的治疗及康复环节中体现它的临床价值。

参 考 文 献

- [1] Buschmann E E, Brix M, Li L, et al. Adaptation of external counterpulsation based on individual shear rate therapy improves endothelial function and claudication distance in peripheral artery disease. *Vasa*, 2016, 45 (4): 317-324.
- [2] Zhang Y, Mai Z, Du J, et al. Acute effect of enhanced external counterpulsation on the carotid hemodynamic parameters in patients with high cardiovascular risk factors. *Front Physiol*, 2021, 12: 615443.
- [3] Li B, Wang W, Mao B, et al. Long-term hemodynamic mechanism of enhanced external counterpulsation in the treatment of coronary heart disease: a geometric multiscale simulation. *Med Biol Eng Comput*, 2019, 57 (11): 2417-2433.
- [4] 陈燕铭, 钱孝贤, 吴伟康, 等. 体外反搏对心肌缺血犬血流动力学的影响及内皮素机制的探讨. *中国病理生理杂志*, 2005, 21 (12): 2350-2353.
- [5] Zhang Y, He X, Chen X, et al. Enhanced external counterpulsation inhibits intimal hyperplasia by modifying shear stress responsive gene expression in hypercholesterolemic pigs. *Circulation*, 2007, 116 (5): 526-534.
- [6] 钱孝贤, 陈燕铭, 吴伟康, 等. 体外反搏对心肌缺血犬 SOD 和 MDA 的影响. *中山大学学报(医学科学版)*, 2006, (S2): 9-11.
- [7] Zietzer A, Buschmann E E, Janke D, et al. Acute physical exercise and long-term individual shear rate therapy increase telomerase activity in human peripheral blood mononuclear cells. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 220 (2): 251-262.
- [8] Wang Y, Xu D. The effect of enhanced external counterpulsation on platelet aggregation in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35 (2): 405.
- [9] Zhou Z F, Wang D J, Li X M, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on exercise capacity and quality of life in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (27): e26536.
- [10] Feldman A M, Silver M A, Francis G S, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48 (6): 1198-1205.
- [11] Lin S, Wang X M, Wu G F. Expert consensus on the clinical application of enhanced external counterpulsation in elderly people (2019). *Aging Med (Milton)*, 2020, 3 (1): 16-24.
- [12] Melin M, Montelius A, Rydén L, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on skeletal muscle gene expression in patients with severe heart failure. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2018, 38 (1): 118-127.
- [13] Tecson K M, Silver M A, Brune S D, et al. Impact of enhanced external counterpulsation on heart failure rehospitalization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2016, 117 (6): 901-905.
- [14] Zhang C, Liu X, Wang X, et al. Efficacy of enhanced external counterpulsation in patients with chronic refractory angina on Canadian Cardiovascular Society (CCS) angina class: an updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (47): e2002.
- [15] Xu L, Chen X, Cui M, et al. The improvement of the shear stress and oscillatory shear index of coronary arteries during enhanced external counterpulsation in patients with coronary heart disease. *PLoS One*, 2020, 15 (3): e0230144.
- [16] Arora R R, Chou T M, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33 (7): 1833-1840.
- [17] Sardari A, Hosseini S K, Bozorgi A, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on heart rate recovery in patients with

- coronary artery disease. *J Tehran Heart Cent*, 2018, 13 (1): 13-17.
- [18] Lawson W E, Hui J C, Kennard E D, et al. Enhanced external counterpulsation is cost-effective in reducing hospital costs in refractory angina patients. *Clin Cardiol*, 2015, 38 (6): 344-349.
- [19] Wu E, Mårtensson J, Desta L, et al. Predictors of treatment benefits after enhanced external counterpulsation in patients with refractory angina pectoris. *Clin Cardiol*, 2021, 44 (2): 160-167.
- [20] Soran O, Kennard E D, Kfoury A G, et al. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from The International EECP Patient Registry) . *Am J Cardiol*, 2006, 97 (1): 17-20.
- [21] Jan R, Khan A, Zahid S, et al. The effect of enhanced external counterpulsation (EECP) on quality of life in patient with coronary artery disease not amenable to PCI or CABG. *Cureus*, 2020, 12 (5): e7987.
- [22] Sahebajami F, Madani F R, Komasi S, et al. Refractory angina frequencies during 7 weeks treatment by enhanced external counterpulsation in coronary artery disease patients with and without diabetes. *Ann Card Anaesth*, 2019, 22 (3): 278-282.
- [23] Gallone G, Baldetti L, Tzanis G, et al. Refractory angina: from pathophysiology to new therapeutic nonpharmacological technologies. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13 (1): 1-19.
- [24] 刘龙华, 蒙冠云, 周黎明, 等. 心脏康复结合体外反搏治疗扩张型心肌病的临床研究. *右江医学*, 2017, 45 (3): 320-323.
- [25] Kronhaus K D, Lawson W E. Enhanced external counterpulsation is an effective treatment for Syndrome X. *Int J Cardiol*, 2009, 135 (2): 256-257.

(收稿日期: 2021-09-16)

(本文编辑: 杨江瑜)

