

体外反搏在心力衰竭治疗中的应用概述

刘 凡

(重庆市第一人民医院心内科, 重庆400011)

[中图分类号] R256.214.161 [文献标识码] B [文章编号] 1004-2814 (2014) 06-0587-03

20世纪60年代,由哈佛大学Soroff教授等设计了旨在增加心脏舒张期灌注,改善心肌缺血的体外反搏技术。该技术后由郑振声教授改良为增强型体外反搏(enhanced external counterpulsation, EECP)。EECP治疗通过心电门控技术使气囊在心脏舒张早期从远到近挤压肢体使含氧血流向心脏,导致主动脉舒张压升高,随之增加冠脉血流,而气囊在心脏收缩之初快速松弛,减少外周阻力,明显降低心脏后负荷,进一步提高心输出量^[1]。

EECP技术发展的早期主要应用于急性心肌梗死和心源性休克患者的循环辅助治疗。在EECP逐渐应用于临床的过程中,研究发现EECP对心衰患者的治疗也能获益。因此,美国FDA于2002年正式批准EECP可用于心力衰竭患者的治疗。现就EECP在心力衰竭治疗中的应用综述如下。

1 EECP对心肌缺血患者活动耐量的影响

EECP治疗心绞痛主要机制为可以改善心脏舒张期的充盈,减少左室舒张末压,提高左室舒张期充盈峰率、舒张末容积^[2],作用类似于于主动脉内球囊反搏治疗心源性休克^[3]。1999年Arora^[4]的研究提示EECP对于有心绞痛且左室功能正常的患者是有益的治疗方法,与接受假体外反搏的对照组相比,EECP组能明显减轻心绞痛症状,减少硝酸甘油用量,延长无缺血症状的运动时间。治疗12个月,EECP组还能明显提高患者生活质量^[5]。此外Braith^[6]还观察到EECP和对照组相比还能增加14%的最大氧耗量,能延长59%的运动时间。

2 EECP对心衰患者血流动力学的影响

EECP早期曾作为左室射血分数下降的冠心病患者治疗的禁忌症,因既往有研究发现有3%~5%的患者在体外反搏期间发生了心衰加重^[7],其原因可能与治疗期间EECP不同的气囊压力有关^[8]。随后Taguchi等^[9]

通过有创血流动力学监测发现在伴左室功能障碍的心衰患者行EECP,可以改善其心输出量和心脏指数,但会引起右房平均压和肺毛细血管楔压的急性增加。近年有研究发现,EECP在气囊充气时使受压的动脉迅速扩张,能减少血管阻力,降低心脏后负荷,改善收缩压,同时左室回心血量增加,从而能增加心脏每搏输出量^[10,11]。Arora等^[12]通过EECP治疗冠心病合并心功能不全的患者发现,治疗35h后血浆BNP水平较前明显降低。Urano等^[2]报道12例冠心病患者接受体外反搏治疗35h后行^{99mTc}门心血池造影,发现左心室舒张期充盈峰率较前显著提高,左心室舒张期充盈峰值的时间显著缩短,脑钠肽(BNP)及左室舒张末压均下降,提示EECP可以改善左室功能。Taguchi^[13]还发现,EECP治疗15min后,右房压和PCWP均有明显上升,但随着治疗时间的延长,两者逐渐开始下降。检测血浆心房钠尿肽(ANP)浓度也有类似现象,而BNP整个过程无明显变化。

研究发现,血浆ANP浓度在体外反搏治疗15min时的明显增加是与右房压和PCWP的增加相关的,ANP的增加提示心房前负荷的增加。而对BNP的无变化,研究者认为EECP不会导致左室负荷的增加。但是我们在EECP治疗中和治疗后即刻血脑钠肽未明显增加,可是在治疗结束60min以后,观察到与治疗前相比NT-proBNP值上升,治疗结束后24h的NT-proBNP值回落到治疗前的基线水平,这说明体外反搏还是对患者的左室负荷有一过性的影响^[14]。我们认为Taguchi等^[13]的研究中未观察到BNP的变化与选择检验时间点和BNP释放时间不符合有关。而在中、西方BNP专家共识中也提到对于那些出现急性症状的心衰患者来说,在大约1h内BNP水平偏低。在此种情况下,BNP基因表达存在缺陷时间,因

外抗氧化活性比较[J].中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 179-181.

[35] 梁绍兰,周金花,黄锁义,等.益母草多糖的抗氧化性[J].光谱实验室, 2012, 29(6): 3666-3671.

[36] 刘正泉,王小荣,张玉平,等.益母草注射液对失血性休克大鼠各器官自由基损伤的影响[J].时珍国医国药, 2011, 22(10): 2445-2446.

[37] 王丽娟,张丽,王勇,等.益母草镇痛抗炎作用的实验研究[J].时珍国医国药, 2009, 20(3): 645-646.

[38] 李万,蔡亚玲.益母草总生物碱的药理实验研究[J].华中科技大学学报(医学版), 2002, 31(2): 168.

[39] 田翠平.浅谈益母草的药理作用[J].按摩与康复医学(下旬刊), 2011, 2(1): 175-176.

[40] 郭绍辉,杨永柱,王晓雯,等.益母草抗菌蛋白

LJAMP2的表达及抗菌活性分析[J].农业生物技术学报, 2010, 18(2): 254-259.

[41] 钱海兵,徐玉平,罗魁.益母草碱对实验性高脂血症大鼠的降脂作用[J].华西药学杂志, 2012, 27(5): 528-530.

[42] 孙晓蛟,杜智恒,刘诚刚,等.益母草对绿壳蛋鸡血液生化指标及激素的影响[J].中国畜牧兽医, 2012, 39(11): 121-124.

[43] 关红,赵怀平,谭志,等.益母草及其复方制剂对大鼠离体子宫平滑肌运动的影响[J].内蒙古农业大学学报(自然科学版), 2011, 32(4): 25-28.

[44] 范静婧,朱玮玮,王婧薰,等.益母草对家兔离体小肠平滑肌的作用及其作用机制研究[J].时珍国医国药, 2012, 23(4): 837-838.

[收稿日期] 2014-03-12

为只有一小部分的BNP是储存于分泌颗粒内的,在心衰急性血流动力学改变时BNP水平的升高依赖于体内合成及肽链分泌的增加,而它需要一定的时间。前面的研究^[12,13]都是选择在一个标准EECP疗程后测定BNP浓度,反映的是EECP对心衰患者长期治疗的血流动力学影响。而我们观察到是EECP对心衰患者短期治疗的血流动力学影响,故认为EECP对心衰患者的长期和短期的血流动力学影响是不一致的,这可能是学者对EECP在心衰中的作用有分歧的原因之一。

3 EECP对神经内分泌的影响

早期研究表明,神经内分泌机制参与体外反搏的作用过程。Akhtar等^[15]最早报道了在35h的EECP疗程中,血清NO水平逐渐升高,ET-1水平则逐渐降低,且变化趋势呈剂量相关性。Masuda等^[16]研究发现,EECP治疗可显著改善冠心病患者慢性心绞痛症状、平板运动时间与心肌灌注显像,且血清NO水平与基线相比,在治疗1h后即开始升高,且持续至完成35h的疗程后1个月。目前研究表明,EECP还能够预防和减轻氧化应激损伤,该效应主要通过降低多种促炎症反应细胞因子水平而实现,其中包括肿瘤坏死因子- α ,单核细胞趋化蛋白-1,内皮细胞粘附分子-1,超敏C反应蛋白等^[6,17]。此外,Masuda等^[18-20]研究指出EECP能促进血管内皮细胞生长因子(VEGF)的生成和释放,诱导NO的表达,刺激冠状动脉侧支循环的建立。因此,EECP对神经内分泌的调节功能可能是EECP疗效的作用机制之一。

4 EECP治疗心力衰竭的循证医学证据

体外反搏对心衰治疗的安全性和有效性最初来自一些小样本研究^[21,22]。Soran等^[21]发现LVEF 35%的心衰患者接受EECP治疗时是安全的,随后Soran等^[22]又发现在缺血和非缺血心衰患者中行EECP安全和耐受性好,6个月后运动持续时间和氧摄入量峰值增加明显。

国际体外反搏患者登记注册中心(international EECP patient registry, IEPR)发现1个疗程的EECP治疗(35h)能改善患者的心绞痛症状及生活质量,并且这种获益最长可持续3年,但在LVEF 35%的有心衰史的人群中,主要心血管不良事件、死亡、心衰等都有明显的增加,这预示EECP对心衰患者可能会导致较差的临床结局^[23,24]。

为了进一步证明EECP对心衰患者的安全性和有效性,PEECH研究共入选187例轻-中度心衰患者(NYHA II级)LVEF 35%,结果发现治疗结束6个月后主要终点氧摄入量峰值两组并无统计学差异,但在EECP组另一个主要终点运动持续时间增加60s以上的患者百分数显著增加,与此相一致的是NYHA分级和生活质量的改善,且在缺血和非缺血性扩张型心肌病患者中结果差异也不大^[25]。这个里程碑的研究促使美国FDA2002年正式批准EECP可用于心力衰竭患者的治疗。但是,随后Ochoa^[26]报告10例已完成冠脉血运重建的心绞痛患者和健康对照组自愿者接受EECP后观察到氧摄入量峰值低水平但持久地增加,因此他们推论这有可能是EECP提高心衰患者运动能力的机制之一。同时Abbottsmith等^[27]在PEECH研究大于等于65岁的亚组分析中发现,治疗组中运动持续时间增加大于60s的患者和氧摄入量峰值增加大于1.25mL/(kg·min)的患者均较对照组有明显的升高,这与PEECH研究的结论形成了反差,提示65岁以上人群EECP组与对照组相比在氧摄入量峰值、运动持续时间有明显差异。与整个PEECH的差异可能表明EECP对老年心衰患者有更多的获益。

Linnemeier^[28]也观察到IPER中老年人6个月时的获益和再住院率比年青人组更好一些。

因此,从研究中可能得到的解释是在老年人或有较低基线运动能力(包括持续运动时间和氧摄入量峰值)的患者接受EECP治疗,会使这种干预措施的获益更容易显现出来^[26-28]。虽然讨论的都是EECP对射血分数下降的心衰的作用,但也存在证据表明EECP能改善射血分数保留的心衰的临床症状^[2,7]。

5 小结

对稳定的NYHA-II~III级缺血性心肌病心力衰竭患者,在接受适宜的药物基础上应考虑EECP治疗。基线运动能力较低的患者接受EECP治疗可能获益更大。有明确的失代偿、容量负荷增加的患者需在病情稳定后才开始EECP治疗。对于已采取充分理想的其他治疗措施的心衰患者,EECP是安全的,能改善症状。

未来的研究应该探讨EECP对心衰患者主要心血管事件和死亡率以及患者长期生活质量的影响,并探讨EECP对不同类型的心衰人群的治疗效果以及不同EECP治疗方案的有效性,进一步评价EECP用于慢性心衰治疗的整体和长期效应及其作用机制。

[参考文献]

- [1] Manchanda A, Soran O. Enhanced external counterpulsation and future directions: step beyond medical management for patients with angina and heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 1523-1531.
- [2] Urano H, Ikeda H, Ueno T, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 93-99.
- [3] Soroff HS, Cloutier CT, Birtwell WC, et al. External counterpulsation Management of cardiogenic shock after myocardial infarction [J]. JAMA, 1974, 229: 1441-1450.
- [4] Arora RR, Chou TM, 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]. J Am Coll Cardiol 1999, 33: 1833-1840.
- [5] Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on health-related quality of life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter study of Enhanced External Counterpulsation [J]. J Investig Med, 2002, 50: 25-32.
- [6] Braith RW, Conti CR, Nichols WW, et al. Enhanced external counterpulsation improves peripheral artery flow-mediated dilation in patients with chronic angina: a randomized sham-controlled study [J]. Circulation, 2010, 122(16): 1612-1620.
- [7] Lawson WE, Silver MA, Hui JCK, et al. Angina patients with Diastolic Versus Systolic Heart Failure Demonstrate Comparable Immediate and One-Year Benefit from Enhanced External Counterpulsation [J]. Journal of Cardiac Failure, 2005, 2: 61-66.

- [8] Vijayaraghavan K , Santora L , Kahn J , et al , New graduated pressure regimen for external Counterpulsation reduces mortality and improves outcome in congestive heart failure : a r-eport from the cardiomedics External Counterpulsation patient registry [J] .Cong Heart failure , 2005 , 11 : 147-152.
- [9] Taguchi I , ogawa k , Oida A , et al.Compaision of hemodynamic effects of enhanced externalcounterpulsation and intra-aortic balloon pumping in patients with acute myocardial infarction [J] .Am J Cardiol , 2000 , 86 (10) : 1139-1141.
- [10] Campbell AR , Satran D , Zenovich AG , et al.Enhanced external counterpulsation improvessystolic blood pressure in patients with refractory angina [J] . Am Heart J , 2008 , 156 (6) : 1217-1222.
- [11] Werner D , Michalk F , Hinz B , et al.Impact of enhanced external counterpulsation on peripheral circulation [J] .Angiology , 2007 , 58 (2) : 185-190.
- [12] Arora R R , Shah A G.The role of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina and heart failure [J] .Can J Cardiol , 2007 , 23 (10) : 779-781.
- [13] Taguchi I , Ogawa K , Kanaya T , et al.Effects of Enhanced External Counterpulsation on Hemodynamics and its Mechanism-Relation to Neurohormonal Factors [J] .Circulation J , 2004 , 68 (11) : 1030-1034.
- [14] 刘凡 , 杨石 , 何文锦.增强型体外反搏对冠心病患者氨基末端脑钠肽前体的短期影响 [J] .临床心血管病杂志 , 2013 , 29 (5) : 374-375.
- [15] Akbtar M , Wu GF , Du ZM , et a1.Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels [J] .Am J Cardiol , 2006 , 98 : 28-30.
- [16] Masuda D , Nohara R , Hirai T , et al.Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina ; evaluation by N-ammonia positron emission tomography [J] .Eur Heart J , 2001 , 22 (13) : 1451-1458.
- [17] Cai H , Harrison DG.Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases : the role of oxidant stress [J] .Circ Res , 2000 , 87 : 840-844.
- [18] Gan L , Miocic M , Daroudi R , Selin-Sjogren L , Jern S.Distinct regulation of vascular endothelial growth factor in intact human conduit vessels exposed to laminar fluid shear stress and pressure [J] . Biochem Biophys Res Commun , 2000 , 272 : 490-496.
- [19] Wu G , Du Z , Hu C , et al.Angiogenic effects of long term enhanced external counterpulsation in a dog model of myocardial infarction [J] .Am J Physiol Heart Circ Physiol , 2006 , 290 : 248-254.
- [20] Masuda D , Nahara K , Kataoka K , et al.Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina (abstr) [J] .Circulation , 2001 , 104 : 11445.
- [21] Soran OZ.Efficacy and safety of enhanced external counterpulsation in mild to moderate heart failure : a preliminary report [J] .J Card Fail , 1999 , 3 (1) : 195.
- [22] Soran OZ , Fleishman B , Demarco T , et al.Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure : A Multicenter feasibility study [J] . Congest HeartFail , 2002 , 8 : 204-211 , 227.
- [23] Soran O , Kennard ED , Kelsey SF , et a1.Enhanced external counterpulsation as lreatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction : a report from the International EECF Patient Regisry (IEPR) [J] .Congest Heart Fail , 2002 , 8 : 297-302.
- [24] Lawson WE , Kennard ED , Holubkov R , et al.IEPR Investigators Benefit and safety enhanced external counterpulsation in treating coronary artery disease patients with a history of congestive heart failure [J] .Cardiology , 2001 , 96 : 78-84.
- [25] Feldman AM , Silver MA , Francis GS , et al.for the PEECH Investigators.Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure [J] .J Am Coll Cardiol , 2006 , 48 : 1198-1205.
- [26] Ochoa AB , Dejong A , Grayson D , et al.Effect of enhanced external counterpulsation on resting oxygen uptake in patients having previous coronay revascularization and in healthy volunteers [J] .Am J Cardiol , 2006 , 98 : 613-615.
- [27] Abbottsmith CW , Chung ES , Varricchione T , et al.Prospective Evaluation of EECF in Congestive Heart Failure (PEECH) Investigators.Enhanced External Counterpulsation Improves Exercise Duration and Peak Oxygen Consumption in Older Patients With Heart Failure : A Subgroup Analysis of the PEECH Trial [J] .Congestive Heart Failure , 2006 , 12 (6) : 307-311.
- [28] Linnemeier G , Michaels AD , Soran O , et al.Enhanced external counterpulsation in the management of angina in the elderly [J] .Am J Geriatr Cardiol , 2003 , 12 : 90-94.

[收稿日期] 2014-03-28

广 告

特技转让寻求合作

技术转让： 治疗乙肝中药，20至65天显效，10万元。
中药粉治疗颈肩腰，5万元。 中药内服治各种鼻炎，10万元。
中药内服外用治各种痔疮，10万元。 中药治疗胃病，10万元。
治剧烈牙疼，10万元。 治乳腺增生、乳纤维瘤、乳腺癌，中药粉内服，10万元。 治卵巢囊肿、子宫肌瘤、中药内服外用，20万元。 治尖锐湿疣，中药外洗，10万元。寻求合作，可先验证，只收成本，可签约治疗。
电话：13668918421。联系人：邹怀国。
建行账号：6217 0033 2000 9735 955。
地址：广州市南沙镇旧镇百花康复馆。