

论著 · 临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.02.019

CSWT 治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病 合并心力衰竭患者的临床效果观察

张 岚¹, 张 涛², 王 平³

(郑州大学附属郑州市中心医院:1. 高新心血管内科;2. 老年心内科;3. 高新内四科, 郑州 450000)

[摘要] 目的 探讨体外心脏震波(CSWT)治疗对冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)合并心力衰竭患者的有效性及其机制。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 6 月该院收治的 180 例 CAD 合并心力衰竭患者, 分为观察组和对照组各 90 例, 两组均给予至少 2 个月常规药物治疗, 观察组在此基础上行 CSWT 治疗(3 个月内共 9 次); 对照组给予假震波治疗, 即不给予振波能量。在两组患者治疗前及治疗后分别观察左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分(LVEF), 左心室灌注及代谢评分, 纽约心功能分级(NYHA)、心绞痛分级(CCS)、周硝酸甘油用量、评分情况(SAQ)及血浆肌钙蛋白(cTn-I)、脑钠肽(BNP)及血管内皮生长因子(VEGF)水平变化。**结果** 治疗前两组患者的 LVEDD、LVEF, 左心室灌注及代谢评分, NYHA、CCS、硝酸甘油用量、SAQ 及 cTn-I、BNP 及 VEGF 水平比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 治疗后两组患者的上述指标中, 除 cTn-I 水平无明显变化外, 其他指标均较治疗前有明显改善, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 且观察组改善程度明显优于对照组, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** CSWT 治疗 CAD 合并心力衰竭患者的临床疗效显著, 其机制可能与促进血管再生、改善心肌灌注及代谢有关。

[关键词] 冠心病; 心力衰竭; 体外心脏震波治疗

[中图法分类号] R540.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)02-0203-03

Observation on clinical effect of extracorporeal cardiac shock wave therapy in coronary heart disease complicating heart failure

ZHANG Lan¹, ZHANG Tao², WANG Ping³

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Senile Cardiology; 3. Fourth Department of Cardiology,
Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effectiveness and mechanism of extracorporeal cardiac shock wave therapy(CSWT) in the patients with coronary atherosclerotic heart disease(CAD) complicating heart failure. **Methods** One hundred and eighty cases of CAD complicating heart failure in this hospital From June 2015 to June 2016 were selected and divided into the observation group and control group. 90 cases in each group. The two groups were given the roune medication therapy for at least 2 months. On this basis the observation group conducted extracorporeal CSWT therapy(9 times within 3 months); the control group was given the sham shockwave treatment without giving shockwave energy. before and after treatment were observed The left ventricular end diastolic diameter(LVEDD), left ventricular ejection fraction(LVEF), left ventricular perfusion and metabolic score, NYHA heart function grade, CCS angina grade, nitroglycerin dosage, SAQ score and plasma cTn-I ,BNP and VEGF level changes in the two groups were observed before and after treatment. **Results** LVEDD, LVEF, left ventricular perfusion and metabolic score, NYHA heart function grade and CCS angina grade, nitroglycerin dosage, SAQ scores and plasma cTn-I ,BNP and VEGF levels before treatment had no statistical differences between the two groups($P > 0.05$); among the above indicators in the two groups, except the cTn-I had no obvious change, the other indicators after treatment were significantly improved, the difference was statistically significant($P < 0.05$), moreover the improvement degree of the observation group was obviously superior to that of the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** CSWT has significantly clinical effect in treating CAD complicating heart failure, its mechanism may be related with promoting vascular regeneration and improving myocardial perfusion and metabolism.

[Key words] coronary disease; heart failure; extracorporeal cardiac shock wave therapy

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAD)是临幊上常见的心血管疾病之一, 流行病学调查发现 CAD 已成为我国病死率最高的疾病, 因此探究安全有效的治疗方式具有重要的临幊意义^[1]。目前临幊上常用的经皮冠状动脉介入治疗(PCI)及冠状动脉旁路移植术(CABG)对 CAD 有一定疗效, 但在长期的临幊应用中, 也显现出不足之处。据统计, 高达 20%~37% 的 CAD 患者不能行 PCI 或 CABG 治疗^[2], 且这两种治疗方式操作复杂、存在一定

的危险性, 再者昂贵的手术费用也限制了 PCI 及 CABG 在临幊上的应用。因此, 体外心脏震波治疗系统(extracorporeal cardiac shock wave therapy, CSWT)应运而生(瑞士 STORZ MEDICAL 公司), 其治疗相对于传统疗法, 具有无创伤、易护理及费用低等优点^[3]。但目前关于 CSWT 治疗缺血性心力衰竭治疗的研究较少见, 因此本研究探讨 CSWT 治疗 CAD 合并心力衰竭患者的有效性, 希望能为 CSWT 治疗的临幊开展起到一定的帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2016年6月本院收治的180例CAD合并心力衰竭患者。纳入标准:(1)年龄在18~75岁;(2)经皮选择性冠脉造影确诊为CAD;(3)左室射血分数(LVEF)>35%~<50%;(4)入组治疗前,均行2个月以上规范药物治疗;无论是否行PCI或CABG,依旧存在心绞痛、劳力性呼吸困难等症状;(5)因各种原因6个月内不能接受PCI及CABG治疗者。排除标准:(1)急性心梗3个月以内,CABG治疗1个月内;(2)心脏移植术,瓣膜置换术后;(3)心率小于40次/min,或大于120次/min且药物难以控制的心律失常;(4)合并心腔内血栓、严重阻塞性肺病及恶性肿瘤者;(5)严重的难以控制的心衰或心源性休克患者[纽约心功能分级(NYHA)IV级];(6)妊娠或哺乳期妇女;(7)胸部皮肤破溃或胸部整形患者;(8)严重凝血障碍或血小板减少;(9)主动脉瘤;(10)药物难以控制的心律失常;糖尿病;肾功能异常;血脂异常。

180例患者分为观察组和对照组各90例。观察组中男48例,女42例,年龄43~75岁,平均(62.5±6.8)岁;对照组中男52例,女38例,年龄41~74岁,平均(61.3±7.2)岁。两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获医院医学伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 观察组在常规药物治疗的基础上给予CSWT治疗,振波能量为0.09 mJ/mm²,对照组给予假振波治疗,即不给予振波能量。常规药物治疗包括:血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体抑制剂(ACEI/ARB)、抗血小板药物、β受体阻滞剂、洋地黄、他汀类、螺内酯及利尿剂等。

1.2.2 CSWT治疗方法 (1)定位CSWT治疗靶心肌:缺血心肌是CSWT治疗对CAD患者的主要作用部位^[4]。目前临上多采用多巴酚丁胺负荷超声心电图、静息及多巴酚丁胺负荷状态下心肌核素扫描完成定位过程,另利用16节段划分法来定位存活心肌。(2)实施CSWT治疗:通过以上定位工作,在180例CAD患者中共测出166段缺血心肌,将此作为靶心肌,利用机载超声探头将其锁定,然后应用CSWT对观察组患者治疗。治疗过程中,震波能量应从小至大调节,若患者无胸痛等不适症状,可增加至0.09 mJ/mm²。同时,患者需连接心电监护,随时监测生命体征,并且备齐除颤仪及所需抢救药品。本研究治疗过程在3个月内完成,累计9次,其中多为每月第一个星期的周一、周三、周五或周二、周四、周六行CSWT治疗,中间间隔3周作为休息时间,之后再进行第2个月的治疗,以此过程进行3个月治疗,这3个月治疗作为第1个疗程。

1.2.3 观察指标 分别在治疗前后观察两组患者以下指标。(1)心功能:采用超声心动图检查心功能,主要观察指标有左心室舒张末期内径(LVEDD)、LVEF;(2)心肌灌注及代谢情况:行心肌核素断层扫描,行左心室总灌注和总代谢评分;(3)临床观察指标:加拿大心绞痛分级(CCS)、西雅图心绞痛量表(SAQ)、NYHA、周硝酸甘油用量及6 min步行试验(6MWT);(4)实验室指标:采肘静脉血5 mL,检测血浆肌钙蛋白(cTn-I)、脑钠肽(BNP)及血管内皮生长因子(VEGF)水平变化。

1.3 统计学处理 应用SPSS17.0软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用t检验;计数资料以百分率表示,比较采用χ²检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后心肌灌注与代谢情况 治疗前,两组患者的左心室灌注及代谢总分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者的左心室灌注及代谢总分均较治疗前明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组上述两项指标改善程度均明显优于对照组,差异具有统计学意义($t=1.635,1.612,P=0.037,0.039$),见表1。

表1 两组患者治疗前后MRI心肌灌注

扫描结果($\bar{x}\pm s$,分, $n=90$)

组别	时间	左心室灌注总评分	左心室代谢总评分
观察组	治疗前	22.91±4.32	18.56±3.72
	治疗后	24.89±2.98 ^a	22.74±2.18 ^a
<i>t</i>		2.764	2.563
	<i>P</i>	0.014	0.017
对照组	治疗前	22.05±4.07	18.36±5.14
	治疗后	23.76±2.87	20.36±4.98
<i>t</i>		2.453	2.321
	<i>P</i>	0.025	0.031

^a: $P<0.05$,与对照组治疗后比较

2.2 两组患者治疗前后心功能检查结果 治疗前,两组患者的LVEF和LVEDD比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的LVEF和LVEDD均较治疗前明显改善,差异具有统计学意义($P<0.05$),且观察组上述两项指标改善程度均明显优于对照组,差异有统计学意义($t=1.833,1.781,P=0.032,0.035$),见表2。

表2 两组患者治疗前后心功能检查结果($\bar{x}\pm s$, $n=90$)

组别	时间	LVEF(%)	LVEDD(mm)
观察组	治疗前	44.04±6.32	63.14±11.35
	治疗后	50.56±7.05 ^a	57.98±7.64 ^a
<i>t</i>		2.635	2.657
	<i>P</i>	0.018	0.015
对照组	治疗前	44.12±12.52	65.38±8.06
	治疗后	45.24±10.15	64.21±10.18
<i>t</i>		1.413	1.574
	<i>P</i>	0.046	0.044

^a: $P<0.05$,与对照组治疗后比较

2.3 两组患者其他临床指标变化情况 治疗前,两组患者的NYHA心功能分级、CCS心绞痛分级、硝酸甘油用量及SAQ评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述指标均有明显改善,差异具有统计学意义($P<0.05$),且对观察组改善程度明显优于对照组,差异具有统计学意义($t=2.372,2.152,2.294,2.621,P=0.018,0.020,0.019,0.012$),见表3。

2.4 两组患者治疗前后实验室指标变化 治疗前两组的血浆cTn-I、BNP、VEGF水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗前后cTn-I水平均无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者BNP、VEGF水平明显优于治疗前,差异具有统计学意义($P<0.05$),且观察组上述两项指标明显优于对照组,差异具有统计学意义($t=1.326,1.272,P=0.041,0.044$),见表4。

表 3 两组患者治疗前后其他临床指标检测结果($\bar{x} \pm s$, n=90)

组别	时间	NYHA(级)	CCS(级)	周硝酸甘油用量(次)	SAQ(分)
观察组	治疗前	2.37±0.48	2.61±0.06	3.81±0.56	58.94±9.42
	治疗后	1.43±0.19 ^a	1.24±0.12 ^a	2.14±0.31 ^a	308.01±33.56 ^a
<i>t</i>		2.945	2.817	3.014	2.657
		0.015	0.016	0.012	0.019
对照组	治疗前	2.08±0.36	2.44±0.14	3.71±0.19	59.63±15.17
	治疗后	2.12±0.75	2.11±0.05	3.21±0.74	60.11±8.69
<i>t</i>		1.413	1.774	1.549	1.684
		0.045	0.040	0.042	0.041

^a: P<0.05,与对照组治疗后比较表 4 两组患者治疗前后实验室指标变化($\bar{x} \pm s$, n=90)

组别	时间	cTn-I (ng/mL)	BNP (pg/mL)	VEGF (ng/mL)
观察组	治疗前	0.08±0.03	1710.49±153.17	125.24±30.37
	治疗后	0.09±0.02	1327.32±194.28 ^a	162.29±34.36 ^a
<i>t</i>		1.097	2.763	2.684
		0.065	0.019	0.020
对照组	治疗前	0.07±0.01	1688.75±186.23	123.74±28.47
	治疗后	0.08±0.02	1541.02±238.51	135.29±23.36
<i>t</i>		1.084	1.663	1.494
		0.066	0.042	0.044

^a: P<0.05,与对照组治疗后比较

3 讨 论

目前生物学领域飞速发展,且在临幊上得到了很好的应用,让人们对于心肌梗死后心室重塑机制有了更深的认识,从而也开始追求如何通过更好的措施改善心血管疾病患者的生活质量,减少 CAD 合并心力衰竭的发生^[5]。研究者发现,传统药物、PCI 及 CABG 治疗对抑制心室重塑的发展有一定的疗效,但 PCI 及 CABG 操作复杂、风险高且费用昂贵,这些也都限制其在临幊上的应用^[6]。近年来,一些研究者开始致力于 CSWT 疗法对于 CAD 患者的可行性研究,发现 Cswt 为一种安全有效疗法^[7-8],其可以有效改善 CAD 患者的心肌缺血症状,最大限度缓解心室重构作用,且预后较好,为 CAD 的治疗开创了新的途径^[9]。

UWATOKU 等^[10]研究发现在急性心肌梗死早期行 Cswt 治疗的临床效果明显优于对照组,其心肌缺血症状得到明显改善,心室重塑得到很好抑制;而晚期行 Cswt 治疗后与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。通过这个研究也可得知,心室重塑发生于心肌梗死的早期阶段,而且是一个连续的过程,快速有效的控制心室重塑的发生,可有效地提升心脏功能,减少心力衰竭的发生。随着 CAD 发病率的不断提高,CAD 患者已经成为社会的一个特殊群体,而且其中经药物、PCI 或 CABG 治疗后依旧存在心绞痛症状的 CAD 合并心力衰竭患者不断增加^[11]。因此探讨 Cswt 治疗对于 CAD 合并心力衰竭患者的疗效具有一定临床意义^[12]。羊超等^[13]报道对 CAD 合并心力衰竭患者行 Cswt 治疗后疗效明显,可能与改善患者心功能及心脏灌注情况有关,本研究与其结果一致。同时本研究采用核素扫描观察治疗前后心肌灌注和代谢

情况及血浆 VEGF 的变化情况,发现患者的心肌灌注和代谢及血浆 VEGF 水平均较治疗前改善,可能与 Cswt 治疗诱导血管再生有关,从而促进缺血组织新生毛细心血管的生成、加速侧支循环建立及改善心肌缺血及心肌灌注代谢有关,与王钰等^[14]报道一致。

综上所述,Cswt 治疗 CAD 合并心力衰竭患者临床疗效显著,治疗机制可能与其促进缺血组织新生毛细心血管的生成、加速侧支循环建立及改善心肌缺血及心肌灌注代谢有关。但本研究观察时间短、样本量较少,且设定的纳入和排除标准也难以完全排除各种干扰因素,希望在今后的研究中仍需完善各项标准,从而进一步验证 Cswt 治疗对 CAD 合并心力衰竭患者的可行性。

参考文献

- [1] 刘隆健. 心血管疾病流行病学研究进展[J]. 成都医学院学报, 2013, 8(2):113.
- [2] 鄢瑞席, 陈可冀, 史大卓, 等. 介入术后冠心病中医证候诊断标准的评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(8): 1036-1041.
- [3] 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.
- [4] 杨莉, 吴灵敏, 邱琼. 超声二维应变成像观察冠心病患者缺血心肌收缩功能异常[J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(7):1392-1395.
- [5] 刘晓斌, 黄子扬. 生长分化因子 15 与心血管疾病[J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(3):228-231.
- [6] 王丽萍, 夏红梅, 蒋演, 等. 斑点追踪成像评价冠心病患者 CABG 或 PCI 术治疗前后左室收缩功能[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(8):776-780.
- [7] 刘爱华, 王绪芳, 韩桂云. 脑钠肽和 NT-Pro BNP 检测在心力衰竭诊断中的意义[J]. 中国基层医药, 2011, 18(8): 1038-1040.
- [8] KAVANAGH A, AFSHAR K, SCOTT H, et al. Bladder neck closure in conjunction with enterocystoplasty and Mitrofanoff diversion for complex incontinence: closing the door for good[J]. J Urol, 2012, 188(4):1561-1565.
- [9] ALUNNI G, MARRA S, MEYNET I, (下转第 208 页)

稳态,故Th17、Treg细胞失衡被认为是RA发病的关键要素^[9]。而UC-MSCs能促进Treg分化^[2]并保持其免疫抑制能力^[12],能抑制白细胞介素(IL)-17、IL-22、干扰素(IFN-γ)、肿瘤坏死因子(TNF-α)等炎症因子,配体CCR6和趋化因子CCL20的生成^[2],能促进吲哚胺2,3-双加氧酶的表达和可溶性免疫抑制因子如IL-10、转化生长因子(TGF-β)和前列腺素E2(PGE2)的生成^[4],通过降低Th1/Th17应答,增强调节性T细胞应答从而“重置”免疫系统^[13]。该细胞还能促进关节骨、软骨的破损修复^[5],提高软骨质量^[6]。间充质干细胞输注治疗安全性较好,国内外应用UC-MSCs治疗的报道均未出现过敏、排斥、关节肿块、感染或其他严重不良反应^[5,7]。

本研究发现,US-MSCs输注治疗能减轻3例难治性RA患者的临床症状,但对另1例患者无效。1、2、3号患者在输注US-MSCs前后均配合了DMARDs药物治疗,关节肿痛程度,ESR、C反应蛋白水平及病情活动度均得到明显改善,但第4名患者输注US-MSCs前后均停用甲氨蝶呤,仅服用正痛风痛宁片及白芍总苷胶囊,考虑基础免疫调节力度不足,可能影响疗效。笔者推测,US-MSCs输注可能通过抑制炎症因子的分泌,诱导Treg的分化并协同其发挥免疫抑制功能,同时促进软骨损伤修复而起到减轻关节炎症及肿胀,促进关节骨及软骨破损修复,从而起到缓解RA症状的作用。但因本研究样本量少,尚不能明确该治疗的确切疗效及其起效的机制。

生物治疗必将成为RA治疗的一个重要手段。UC-MSCs治疗是难治性RA治疗的一个新方法,有广泛的应用前景,但这一方法仍需要大样本量、多中心的随机对照临床研究来进一步证实其有效性。

参考文献

- [1] 张亚斌,解莉楠.人脐带间充质干细胞研究进展及应用前景[J].生物技术通讯,2013,24(3):437-440.
- [2] GHANNAM S, PÉNE J, MOQUET-TORCY G, et al. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype[J]. J Immunol, 2010, 185(1):302-312.
- [3] AGGARWAL S, PITTINGER M F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses [J]. Blood, 2005, 105(4):1815-1822.
- [4] DJOUAD F, CHARBONNIER L M, BOUFFI C, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism [J]. Stem Cells, 2007, 25(8):2025-2032.
- [5] WAKITANI S, OKABE T, HORIBE S, et al. Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for cartilage repair in 41 patients with 45 joints followed for up to 11 years and 5 months[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2011, 5(2):146-150.
- [6] OROZCO L, MUNAR A, SOLER R, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells:a pilot study[J]. Transplantation, 2013, 95 (12): 1535-1541.
- [7] LIANG J, LI X, ZHANG H Y, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in patients with refractory RA[J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(1):157-161.
- [8] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria:an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62: 2569-2581.
- [9] ALUNNO A, MANETTI M, CATERBI S, et al. Altered immunoregulation in rheumatoid arthritis:the role of regulatory T cells and proinflammatory Th17 cells and therapeutic implications[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 751793.
- [10] LUO Q, DENG Z, XU C X, et al. Elevated expression of immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (TIGIT) on T lymphocytes is correlated with disease activity in rheumatoid arthritis[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 1232-1241.
- [11] 杨明峰,丁瑜,王艺文,等.二甲双胍通过腺苷酸活化蛋白酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路调节胶原诱导性关节炎大鼠辅助性T细胞17/调节性T细胞的分化及细胞因子的表达[J].中华风湿病学杂志,2016,20(9):614-618.
- [12] DI I M, DEL P B, DE I M, et al. Mesenchymal cells recruit and regulate T regulatory cells[J]. Exp Hematol, 2008, 36(3):309-318.
- [13] MACDONALD G I, AUGELLO A, DE B C. Role of mesenchymal stem cells in reestablishing immunologic tolerance in autoimmune rheumatic diseases [J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(9):2547-2557.

(收稿日期:2017-07-03 修回日期:2017-09-26)

(上接第205页)

- et al. The beneficial effect of extracorporeal shockwave myocardial revascularization in patients with refractory angina[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2015, 16(1):6-11.
- [10] UWATOKU T, ITO K, ABE K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy proves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs[J]. Coron Artery Dis, 2007, 18(2):397-404.
- [11] SKINNER T A, NORMAN R W. Variables influencing the likelihood of cardiac dysrhythmias during extracorporeal shock wave lithotripsy[J]. Can Urol Assoc J, 2012, 6

(2):107-110.

- [12] 张晔,尹亮,祁欣.体外超声震波治疗冠心病的能量传递过程及声场分布[J].中国医学物理学杂志,2015,32(6): 826-829.
- [13] 羊超.体外心脏震波治疗冠心病的初步研究[D].昆明:昆明医学院,2010.
- [14] 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.

(收稿日期:2017-07-11 修回日期:2017-09-18)