

体外心脏震波治疗对冠心病患者血管再生相关细胞因子的影响

杨萍, 彭云珠, 郭涛, 王钰, 蔡红雁, 赵玲
(昆明医科大学第一附属医院心内科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨体外心脏震波治疗 (cardiac shock wave therapy, CSWT) 对冠心病 (CAD) 患者血管再生相关细胞因子的影响. **方法** 选取冠心病陈旧性心肌梗死 (OMI) 患者 87 例, 采用随机对照单盲法, 将患者分为震波组 62 例, 男 48 例, 女 14 例, 年龄 43~80 (67.03 ± 8.57) 岁, 其中根据治疗方案不同分为常规震波组 (A 组, 每缺血靶区予 9 点治疗) 32 例和扩大震波组 (B 组, 每缺血靶区予 25 点治疗) 30 例. 3 个月为 1 个治疗周期, 共 9 次震波治疗. 对照组 (C 组) 患者 25 例接受相同震波治疗程序但不予震波能量. 采用 ELISA 法检测所有患者入选时 (0 月)、随访 3 个月、6 个月、12 个月时外周血内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、SDF-1 (基质细胞衍生因子-1) 及其受体 CXCR4 的水平. **结果** 随访中 26 例患者因 CAD 事件再次住院, A、B 组和 C 组分别各 7、5、14 例, 两种震波方案间再次住院率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 却均低于对照组 ($P < 0.05$). 随访 3 个月、6 个月、12 个月时, A、B 组血清 eNOS、bFGF、SDF-1、CXCR4 水平均较 0 个月时明显改善 ($P < 0.05$); 且 B 组以上指标均较同期 A 组改善 ($P < 0.05$); 随访中 A、B 组患者以上指标均分别较同期 C 组改善 ($P < 0.05$). **结论** CSWT 可促进 CAD 患者 eNOS、bFGF、SDF-1 及其受体 CXCR4 蛋白的高表达, 是一种新型、无创的血管再生疗法.

[关键词] 体外心脏震波治疗; 冠心病; 血管新生; 内皮型一氧化氮合酶; 碱性成纤维细胞生长因子

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 05-0068-06

Effects of CSWT on the Angiogenesis Related Cytokine of CAD Patients

YANG Ping, PENG Yun-zhu, GUO Tao, WANG Yu, CAI Hong-yan, ZHAO Ling
(Dept. of Cardiology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of cardiac shock wave therapy (CSWT) on the angiogenesis related cytokine of CAD patients. **Methods** A total of 87 patients with old myocardial infarction (OMI) were enrolled in this study. Sixty-two patients were assigned in the CSWT group by using randomized single-blind method, including 32 cases in the regular treatment group (Group A, 9 spots treatment of each ischemia target region) and 30 cases in the expanding scope treatment group (Group B, 25 spots treatment of each ischemia target region) according to different shock wave (SW) procedure. And 25 cases were selected as the control group (Group C, treated with the same procedure but without the shock wave energy). In the course for 3 months, 9 CSWT procedures were performed totally to all patients. Before the SW treatment (0 month) and the follow-up of 3 months, 6 months, 12 months, the serum samples of all patients were collected and stored in -80°C freezer for analysis. ELISA method was used to measure the concentrations of eNOS, bFGF, SDF-1 and CXCR4, and then the level of the angiogenesis related cytokine was evaluated. **Results** During follow-up, 26 patients suffered from rehospitalization due to myocardial ischemia related symptoms, including 7 in group A, 5 in group B, and 14 in group C. There was no significance difference in the rehospitalization rate between groups A and B ($P > 0.05$),

[基金项目] 云南省科技计划基金资助项目 (2010NS017, 2010NS018)

[作者简介] 杨萍 (1978~), 女, 云南腾冲县人, 博士, 主治医师, 主要从事介入心脏病学临床工作.

[通讯作者] 郭涛. E-mail: guotao20@hotmail.com

while the rehospitalization rates of groups A and B were lower than that of group C ($P < 0.05$). Follow-up to 3 months, 6 months and 12 months, the serum concentrations of eNOS, bFGF, SDF-1 and CXCR4 of patients in groups A and B improved significantly compared with 0 month ($P < 0.05$). All indexes in group B improved significantly compared with the same period of group A ($P < 0.05$), and the all indexes in CSWT group at the follow-up of 3 months, 6 months and 12 months improved significantly compared with group C in the same period ($P < 0.05$). **Conclusion** CSWT can promote the expressions of eNOS, bFGF, SDF-1 and its receptor CXCR4. It is a new and non-invasive treatment for CAD by promoting myocardial angiogenesis.

[**Key words**] CSWT; CAD; Angiogenesis; Endothelial nitric oxide synthase; bFGF

体外心脏震波治疗 (cardiac shock wave therapy, CSWT) 是一项新型的血管再生疗法, 目前其促血管再生机制尚未完全阐明, 国外及本课题组前期研究已初步证实^[1,2], CSWT 是通过震波作用于缺血心肌细胞膜, 包膜震动产生的剪切力和空穴效应促使 VEGF 及其受体 flt-1 的 mRNA 表达增加, 内皮源性 NO 合酶的合成增多, 使 NO 生成增多, 从而刺激血管新生、增加治疗区域血流量。

血管再生是一个相当复杂的过程, 其主要机制为: (1) 血管内皮细胞基底膜的降解, 细胞外基质消化吸收; (2) 内皮细胞向血管生长刺激物方向移行和增殖; (3) 移行的血管内皮细胞伸展, 彼此相连形成新的血管芽胞, 芽胞血管弯曲并相连形成中空的管腔; (4) 血管内皮细胞增殖, 使中空的管腔延长, 两个中空的管腔端端相连, 形成血管祥, 血管祥底部的周边血管内皮细胞继续“发芽”进行新的血管形成过程。促进血管新生的物质主要是一些生长因子 (蛋白或多肽), 目前研究认为 eNOS、bFGF、SDF-1、CXCR4 是体内最为有效的血管生成因子之一^[3-8]。

本研究首次对 (coronary artery disease, CAD) 患者接受 CSWT 后进行为期 1 a 的动态随访观察血中 eNOS、bFGF、SDF-1 及其受体 CXCR4 水平的变化情况, 旨在评估 CSWT 对 CAD 患者血管再生相关细胞因子的影响。

1 研究对象

1.1 研究对象

选取 2008 年 10 月至 2011 年 1 月入住昆明医科大学第一附属医院心内科的冠心病 OMI 患者 87 例 (因无适应证等均未行血运重建治疗), 其中男 68 例, 女 19 例, 年龄 43 ~ 80 岁, 平均 (66.80 ± 8.41) 岁, 病史 1 ~ 15 a, 合并高血压 55 例, 糖尿病 39 例, 高脂血症 45 例。采用随机对照单盲法,

按随机数字表依患者进入研究顺序分为震波治疗组 62 例, 男 48 例, 女 14 例, 年龄 43 ~ 80 岁, 平均 (67.03 ± 8.57) 岁, 其中根据治疗方案不同分为常规震波组 (A 组) 32 例, 男 24 例, 女 8 例, 年龄 47 ~ 80 岁, 平均 (68.31 ± 8.72) 岁; 扩大震波组 (B 组) 30 例, 男 24 例, 女 6 例, 年龄 43 ~ 79 岁, 平均 (65.67 ± 8.33) 岁; 对照组 (C 组) 25 例, 男 20 例, 女 5 例, 年龄 48 ~ 79 岁, 平均 (66.24 ± 8.14) 岁。3 组年龄、性别、病史等一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1 ~ 3。

1.2 方法

1.2.1 体外心脏震波治疗 采用瑞士 STORZ MEDICAL 公司生产的震波治疗仪 (MODULITH SLC) 进行治疗, 治疗仪配备机载实时超声探头 (ALOKA SSD-900)。患者清醒、安静卧位, 暴露胸部, 连接心电监护, 备齐除颤仪及抢救药品, 经机载实时超声探头定位缺血靶心肌, 之后降低水囊与胸壁接触, 按下震波发放按钮, 震波能量的释放依靠实时体表心电图 R 波触发, 在心电活动绝对不应期发放, A 组患者每个缺血靶区均进行 9 点治疗 (-1, 0, +1 两两组合), B 组患者每个缺血靶区均进行 25 点治疗 (-2, -1, 0, +1, +2 两两组合), 2 种治疗方案均按 200 击 / 点, 3 次 / 周, 分别在治疗周的第 1、3、5 天, 每月治疗 1 周、休息 3 周, 3 月为 1 个治疗周期, 累计 9 次震波^[9,10]。对照组予 A 组相同治疗程序但不予震波能量。治疗过程严密监测并记录患者生命体征, 发现任何异常及时处理。

1.2.2 ELISA 定量检测外周血 eNOS、bFGF、SDF-1 及其受体 CXCR4 的浓度 (1) 无菌采集外周血: 所有患者均在震波治疗前 (0 个月), 震波治疗后随访 3 个月、6 个月、12 个月时采集空腹外周静脉全血 5 mL, 采血后 2 h 内常温下离心 (3 000 r/min, 15 min), 取血清置于 -80℃ 冰箱储存备用; (2) 检测外周血 eNOS、bFGF、SDF-1 及其受体 CXCR4 浓度: 采用双抗体夹心 ELISA 法, 严格按照试剂盒说明书操作 (以上 4 种试剂均购自美

国 R&D 公司), 将 ELISA 试剂盒放置室温 40 min. 取出酶标板, 依照次序分别加入 100 μL 的标准品于空白微孔中; 标记样品标号, 加 100 μL 血清样本于空白微孔中. 在标准品孔和样品孔中分别加入 50 μL 的酶标记溶液, 并将其混均, 用保鲜膜密封酶标板, 置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅水浴 60 min. 清洗板清洗 6 次后, 每孔加入底物 A、B 液各 50 μL , 混均置 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅避光反应 15 min. 最后每孔加入 50 μL 的终止液终止反应. 30 min 内用全自动酶标仪在 450 nm 波长处测吸光值 (OD450 值), 绘制

标准曲线计算样本含量 (pg/mL).

1.3 统计学分析

采用 SPSS 统计分析软件, 所有检验均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较用 t 检验、多组间比较用单因素方差分析, 进行两两比较用 q 检验. 计数资料采用率表示, 组间比较用 χ^2 检验, 非正态分布资料采用中位数 (\pm 四分位数间距) 表示, 两组间比较采用秩和检验, 多组间比较采用 K-W 检验.

表 1 震波组与对照组基线特征比较

Tab. 1 Comparison of baseline characteristics between shock group and control group

组别	n	年龄 (岁)	男/女 [n(%)]	病史 (a)	吸烟 [n(%)]	体重指数 (kg/m^2)	高血压 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	高脂血症 [n(%)]
A 组	32	68.31 \pm 8.72	24(75.0)/8(25.0)	6.0(5.0, 10.0) ^a	11(34.4)	23.49 \pm 1.53	21(65.6)	13(40.6)	17(53.1)
B 组	30	65.67 \pm 8.33	24(80.0)/6(20.0)	6.5(5.0, 1.5) ^a	8(26.7)	24.04 \pm 2.00	18(60.0)	15(50.0)	15(50.0)
对照组	25	66.24 \pm 8.14	20(80.0)/5(20.0)	5.0(4.5, 10.0) ^a	7(28.0)	23.01 \pm 1.65	16(64.0)	11(44.0)	13(52.0)

表 2 震波组与对照组基线特征比较 [n (%)]

Tab. 2 Comparison of baseline characteristics between shock group and control group [n (%)]

组别	n	心梗部位					纽约心脏病 协会心功能分级			加拿大心血 管学会心绞痛分级	
		前壁	下壁	前壁 + 下壁	前壁 + 正后壁	侧壁	I 级	II 级	III 级	II 级	III 级
A 组	32	17(53.1)	10(31.3)	2(6.3)	1(3.1)	2(6.3)	4(12.5)	17(53.1)	11(34.4)	13(40.6)	19(59.4)
B 组	30	14(46.7)	8(26.7)	3(10.0)	3(10.0)	2(6.7)	6(20.0)	14(46.7)	10(33.3)	11(36.7)	19(63.3)
对照组	25	11(44.0)	9(36.0)	2(8.0)	2(8.0)	1(4.0)	5(20.0)	11(44.0)	9(36.0)	11(44.0)	14(56.0)

表 3 震波组与对照组基线特征比较 [n (%)]

Tab. 3 Comparison of baseline characteristics between shock group and control group [n (%)]

组别	n	冠心病标准用药							
		抗血小板制剂	血管紧张素转化酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂	阿司匹林	β 受体 阻滞剂	钙通道 阻滞剂	他汀类	硝酸 酯类	为中位数 (四分位数)
A 组	32	13(40.6)	20(62.5)	24(75.0)	23(71.9)	17(53.1)	22(68.8)	24(75.0)	12(37.5)
B 组	30	10(33.3)	22(73.3)	18(60.0)	24(80.0)	14(46.7)	19(63.3)	22(73.3)	9(30.0)
对照组	25	11(44.0)	15(60.0)	19(76.0)	17(68.0)	14(56.0)	17(68.0)	19(76.0)	10(40.0)

2 结果

2.1 3 组治疗方案完成情况

患者接受 CSWT 期间均无心绞痛加剧、无心力衰竭、无出血、栓塞、无恶性心律失常 (室速、室颤) 等并发症及不良反应, 且血压、心率、氧饱和度无明显变化. A 组、B 组各 30 例完成了 0

个月、3 个月、6 个月、12 个月的随访. A 组 1 例患者随访至 10 个月时, 因急性腹泻致低钾而诱发室速、室颤致呼吸心跳骤停死亡与震波治疗无关. 1 例随访至 8 个月时因心肌缺血相关症状缓解不明显, 建议行 CA+PCI 术, 退出研究. 随访中 B 组患者无死亡. 对照组 (C 组) 25 例患者均接受标准药物治疗及生活方式干预, 其中 22 例完成 0 个月、3 个月、6 个月、12 个月的随访, 1 例陈旧性前壁

心肌梗死合并有 2 型糖尿病的患者随访至 5 个月时因心绞痛频发, 行 CA 示: 冠脉三支病变合并左主干病变, 予行 CABG 术. 1 例患者随访至 9 个月时, 再发急性心肌梗死, 予急诊行 CA 加 PCI 术. 1 例患者随访至 10 个月时发生猝死, 猝死原因为恶性室性心律失常 (室速 / 室颤) 致呼吸、心跳骤停. 随访中 26 例因 CAD 事件再次住院, A、B 组和 C 组分别占 7、5、14 例, A、B 组再次住院率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 却均低于 C 组 ($P < 0.05$).

2.2 CSWT 前后血管再生相关细胞因子含量比较

3 组患者血清 eNOS (pg/mL)、bFGF (pg/mL)、SDF-1 (pg/mL)、CXCR4 (pg/mL) 水平于 0 个月时进行组间两两比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 随访至 3 个月时, A、B 两组患者的以上指标均较 0 个月时明显改善 ($P < 0.05$), 随访至 6

个月时, A、B 两组患者的以上指标均分别较 0 个月时、3 个月时明显改善 ($P < 0.05$). 随访至 12 个月时, A 组 eNOS、SDF-1、CXCR4 均较 0 个月时、3 个月时明显改善 ($P < 0.05$), 较 6 个月差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 bFGF 较 0 个月时、3 个月时、6 个月时明显改善 ($P < 0.05$); B 组 bFGF、SDF-1、CXCR4 均较 0 个月时、3 个月时、6 个月时明显改善 ($P < 0.05$) 而 eNOS 较 0 个月时、3 个月时明显改善 ($P < 0.01$), 较 6 个月差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 随访中, B 组以上指标均较同期 A 组改善 ($P < 0.05$), 且 A、B 组患者随访至 3 个月、6 个月、12 个月时, 以上指标均分别较同期对照组 (C 组) 改善 ($P < 0.05$). C 组随访 12 个月时, 以上指标均较 0 个月时、3 个月时、6 个月时降低 ($P < 0.05$), 见表 4.

表 4 体外心脏震波治疗前后血管再生相关细胞因子含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of angiogenesis-related cytokine levels before and after extracorporeal cardiac shock wave therapy ($\bar{x} \pm s$)

组 别	时间点	eNOS (pg/mL)	bFGF (pg/mL)	SDF-1 (pg/mL)	CXCR4 (pg/mL)
A 组 (n = 32)	0 个月	443.29 ± 84.24	685.74 ± 94.26	651.34 ± 92.82	728.30 ± 87.85
	3 个月	606.10 ± 98.29*	856.28 ± 91.90*	793.68 ± 89.75*	946.71 ± 82.67*
	6 个月	754.88 ± 85.13*#	969.30 ± 97.61*#	1036.41 ± 86.38*#	1139.69 ± 89.01*#
	12 个月	798.18 ± 96.61*#	1023.71 ± 82.08*# Δ	1079.13 ± 84.80*#	1180.23 ± 84.18*#
B 组 (n = 30)	0 个月	457.96 ± 93.78	656.83 ± 93.35	618.28 ± 90.46	701.97 ± 84.39
	3 个月	740.02 ± 86.59* Δ	948.34 ± 85.02* Δ	991.09 ± 86.65* Δ	1 194.51 ± 86.74* Δ
	6 个月	816.60 ± 88.18*# Δ	1 068.77 ± 90.18*# Δ	1126.95 ± 94.70*# Δ	1 358.29 ± 78.45*# Δ
	12 个月	862.52 ± 94.96*# Δ	1129.36 ± 83.89*# Δ	1 239.60 ± 80.34*# Δ	1 488.05 ± 72.70*# Δ
C 组 (n = 25)	0 个月	452.48 ± 73.67	680.62 ± 87.96	642.17 ± 72.25	695.33 ± 82.31
	3 个月	424.77 ± 67.91	643.57 ± 71.03	573.88 ± 69.63*	607.01 ± 76.84*
	6 个月	381.86 ± 63.02*#	524.03 ± 65.05*#	412.74 ± 62.28*#	485.22 ± 72.08*#
	12 个月	330.04 ± 52.89*# Δ	359.07 ± 54.86*# Δ	245.10 ± 58.90*# Δ	327.56 ± 65.73*# Δ

与本组 0 个月比较, * $P < 0.05$; 与本组 3 个月比较, # $P < 0.05$; 与本组 6 个月比较, $\Delta P < 0.05$, 与 A 组同期比较, $\Delta P < 0.05$.

3 讨论

CSWT 的出现使治疗性血管新生 (Therapeutic angiogenesis) 成为新的研究热点. 国内外离体试验、动物实验及临床研究已初步证实低能量的冲击波能促进受损的组织产生一氧化氮 (NO)、血管内皮生长因子 (VEGF)、胰岛素样生长因子 (IGF)、白细胞介素 -8 (IL-8) 等生长因子使其受体表达上调, 从而促进缺血组织新生毛细血管的生成和加速侧支循环的建立, 改善心肌缺血, 提高心脏射血

分数, 减少左心室的重构, 降低病死率^[1,9-14], 为晚期冠心病患者的治疗带来了新的选择与希望.

在日本福岡九州大学医学院心血管研究所, Nishida 等^[1]首先在体外培养的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 上研究了震波治疗 (SW) 对血管生成因子的表达作用, 发现 SW 能显著上调血管内皮生长因子 (VEGF) 的 mRNA 表达及其受体 fms 样酪氨酸 -1 (Flt-1) 的表达, 最大有效能量为 0.09 mJ/mm², 大约相当于体外碎石治疗强度的 10%. 德国埃森大学心血管中心 Guttersohn 等^[11]也提出低能量的冲击波可以上调体外培养的上皮细胞的血

管再生因子。近来台湾学者 Fu 等^[15], 对心肌缺血猪进行了 CSWT 的对照研究, 证实 CSWT 能使心肌缺血猪的 SDF-1、CXCR4 的 mRNA 及蛋白表达均升高, 同时使 eNOS, VEGF 的 mRNA 表达升高, 再次证实 CSWT 通过促血管增生、减轻炎症反应及削弱氧化应激而逆转缺血引起的左室功能障碍及左室重构。本课题组前期研究报道^[2], CSWT 可显著提高 CAD 患者外周血 EPCS 的数量及功能, 可促进 VEGF、IL-8 蛋白的表达。

基于上述研究, 本研究首次对未获血运重建治疗 CAD 患者进行 CSWT 的前瞻性研究, 选择目前认为与血管生长最密切相关的因子 eNOS、bFGF、SDF-1 及其受体 CXCR4 进行 CSWT 干预前后的对比分析, 并评价 9 点常规治疗与 25 点扩大范围治疗对以上 4 种因子水平的影响作用, 旨在探讨 CSWT 对于未能及时获得血运重建治疗的 CAD 患者是否能有效提高 SDF-1 及其受体 CXCR4 的表达, 从而积极动员内皮祖细胞的趋化、增殖能力, 是否能增加 eNOS、bFGF 因子水平, 以促进血管新生。

本研究中 3 组患者死亡率及再次心梗率比较, 差异无统计学意义, 考虑可能与样本例数偏少, 随访时间偏短有关。随访中共有 26 人因心肌缺血的相关症状再住院, 其中 A 组 7 人, B 组 5 人, C 组 14 人, A 组、B 组再次住院率均比 C 组低, 差异均有统计学意义, 提示两种震波治疗方案均能有效改善患者心肌缺血相关症状, 明显减少患者再次住院率, 且接受震波能量治疗的患者因心肌灌注及代谢得到有效改善, 使心肌缺血相关症状得到相应改善, 从而再次住院率明显低于未接受震波能量治疗的患者。

CSWT 介导的治疗性血管新生是一个极为复杂的过程, 通过超声心动图定位、心电图 R 波触发, 将低能量的超声波导入心肌组织, 在细胞内产生机械剪切力和空穴效应, 通过细胞膜的微小破裂, 可促使活体缺血心肌组织内多种因素表达升高, 其中主要包括 eNOS、bFGF、VEGF、SDF-1、CXCR4 等因素之间的相互促进或相互协同, 形成复杂的网络调控关系, 共同完成对血管内皮细胞、血管壁细胞的影响, 从而导致血管内皮细胞的增殖、迁移、管腔形成; 募集内皮祖细胞 (EPCs) 和内皮细胞 (ECs) 包绕新生血管网络形成完整的血管结构, 从而促进新的毛细血管与小动脉的生成。本研究对 A、B、C 3 组患者均进行入选时、随访 3 个月、6 个月、12 个月时的血清 eNOS、bFGF、SDF-1、CXCR4 水平的动态随访观察, 结果提示接受 9 点常规治疗组的患者血清 eNOS、SDF-1、CXCR4 水

平呈现稳定升高趋势, 而 bFGF 水平呈现有差异的持续升高趋势, 且以上疗效至少可维持 1 a。25 点扩大治疗范围组 bFGF、SDF-1、CXCR4 水平呈现持续升高趋势, eNOS 水平呈现稳定升高趋势。且 25 点扩大治疗范围组以上因子水平均较同期 9 点常规治疗组明显升高, 提示 CSWT 可促进以上血管生成因子的高表达, 且扩大治疗靶区范围, 即增加治疗靶区单位面积的震波能量, 可引起更多细胞的亚结构改变, 促进以上因子水平持续升高, 从而促进更多的新的毛细血管的生产。而对照组未接受体外心脏震波治疗, 随访中血清 eNOS、bFGF、SDF-1、CXCR4 水平呈现降低趋势, 尤以 12 个月时明显, 考虑与较低水平的促血管生成因子不能有效维持血管新生致心肌灌注及心肌代谢水平无明显改善且随病程增加呈现恶化趋势, 致使患者再住院率增高。

[参考文献]

- [1] NISHIDA T, SHIMOKAWA H, OI K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo [J]. *Circulation*, 2004, 110(19):3 055 - 3 061.
- [2] 蔡红雁, 王钰, 李琳, 等. 体外心脏震波治疗前后外周血内皮祖细胞数量的变化 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(49):9 249 - 9 252.
- [3] NURZYNSKA D, MEGLIO F D, CASTALDO C, et al. Shock waves activate in vitro cultured progenitors and precursors of cardiac cell lineages from the human heart [J]. *Ultrasound in Med & Biol*, 2008, 34(2):334 - 342.
- [4] DVORAK P, HAMPL A. Basic fibroblast growth factor and its receptors in human embryonic stem cells [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2005, 43(4):203 - 208.
- [5] FAM N P, VERMA S, KUTRYK M, et al. Clinician Guide to Angiogenesis [J]. *Circulation*, 2003, 108(21):2 613 - 2 618.
- [6] FISHER A B, CHIEN S, BARAKAT A I, et al. Endothelial cellular response to altered shear stress [J]. *Am J Physiol*, 2001, 281(3):L529 - L533.
- [7] GULENG B, TATEISHI K, OHTA M, et al. Blockade of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis attenuates in vivo tumor growth by inhibiting angiogenesis in a vascular endothelial growth factor independent manner [J]. *Cancer*, 2005, 65(13):5 864 - 5 871.
- [8] TANG Y, QIAN K, ZHANG Y, et al. Mobilizing of haematopoietic stem cells to ischemic myocardium by plasmid mediated stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1a) treatment [J]. *Regulatory Peptides*, 2005, 125(1-3):1 - 8.

- [9] FUKUMOTO Y, ITO A, UWATOKU T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2006, 17(9):63 – 70.
- [10] WANG Y, GUO T, CAI H Y, et al. Cardiac shock wave therapy reduces angina and improves myocardial function in patients with refractory coronary artery disease [J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(11):693 – 699.
- [11] GUTERSOHN A, CASPARI G. Shock wave upregulate vascular endothelial growth factor mRNA in human umbilical vascular endothelial cells [J]. *Circulation*, 2000, 102 (suppl):18 – 23.
- [12] 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.
- [13] 杨萍, 彭云珠, 郭涛, 等. 体外心脏震波治疗冠心病患者的临床研究[J]. *重庆医学*, 2012, 41(9):847 – 851.
- [14] UWATOKU T, ITO K, ABE K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy proves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs [J]. *Coron Artery Dis*, 2007, 18(5):397 – 404.
- [15] FU M, SUN C K, LIN Y C, et al. Extracorporeal shock wave therapy reverses ischemia-related left ventricular dysfunction and remodeling:molecular-cellular and functional assessment [J]. *P LoS One*, 2011, 6(9):e24342.

(2014-02-02 收稿)

(上接第 63 页)

- [3] FROSTEGARD J. Atherosclerosis and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39 (12):2233 – 2234.
- [4] DESSEIN P H, NORTON G R, JOFFE B I, et al. Metabolic cardiovascular risk burden and atherosclerosis in african black and caucasian women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31 (1):53 – 61.
- [5] KAWASHIRI S Y, KAWAKAMI A, UEKI Y, et al. Decrement of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis (RA) patients achieving remission after 6 months of etanercept treatment: comparison with CRP, IgM-RF, MMP-3 and anti-CCP Ab[J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77(5):418 – 420.
- [6] KAHLENBERG J M, KAPLAN M J. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus [J]. *Annu Rev Med*, 2013, 64(5):249 – 263.
- [7] HUAI C, SONG J, MA Z, et al. Allelic variation of the M – MP3 promoter affects transcription activity through the transcription factor C-MYB in human brain arteriovenous malformations[J]. *P LoS One*, 2013, 8(3):e57958.
- [8] 温玉荣, 钟波, 吕社民. 无症状型系统性红斑狼疮或类风湿性关节炎女性患者中冠状动脉钙和C反应蛋白的研究[J]. *国外医学医学地理分册*, 2012, 33(4):269 – 272.
- [9] SINGAM E R, RAJAPANDIAN V, SUBRAMANIAN V. Molecular dynamics simulation study on the interaction of collagen like peptides with gelatinase-a (mmp-2) [J]. *Biopolymers*, 2013, 34(6):316 – 328.
- [10] JACOBSON G A, IVES S J, NARKOWICZ C, et al. Plasma glutathione peroxidase (GSH-Px) concentration is elevated in rheumatoid arthritis: a case-control study [J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31(11):1543 – 1547.
- [11] ZHANG H P, ZHENG F L, ZHAO J H, et al. Genistein inhibits ox-LDL-induced VCAM-1, ICAM-1 and MCP-1 expression of HUVECs through heme oxygenase-1 [J]. *Arch Med Res*, 2013, 44(1):13 – 20.
- [12] ASTARCI E, SADE A, CIMEN I, et al. The NF-kappaB target genes ICAM-1 and VCAM-1 are differentially regulated during spontaneous differentiation of Caco-2 cells[J]. *FEBS J*, 2012, 279(16):2966 – 2986.

(2014-02-20 收稿)