

# 等长收缩运动促进缺血心肌侧支动脉生成的机制

姜峰<sup>1,2</sup>, 陆晓<sup>2</sup>

【关键词】 等长收缩运动; 冠心病; 机制

【中图分类号】 R49; R541.4 【DOI】 10.3870/zgkf.2017.04.020

等长收缩运动(Isometric Exercise, IE)是人类肌肉的基本运动形式。近年研究表明:冠心病患者在做动力性运动的同时进行等长收缩的运动,不仅能够延长动力性运动的作用持续时间,还能有效地降低心绞痛、心肌缺血等疾病的发生率<sup>[1]</sup>。国内也有临床研究证实让冠心病患者做等长收缩运动可以促进缺血心肌侧支循环生成,但机制不明<sup>[2]</sup>。本文就等长收缩运动促进缺血心肌侧支生成的机制作一综述。

## 1 等长收缩运动的血液动力学变化

动力性运动的特点是心率,每搏输出量,心输出量随着运动强度的增加而增加,同时外周血管阻力降低,这些血液动力学变化引起收缩压增加而舒张压不变或有所下降<sup>[3-4]</sup>。等长收缩同时增加了心率和心输出量,但外周血管阻力没有明显变化,导致收缩压和舒张压显著增加。这些血液动力学的改变主要用来维持静力性运动过程中的肌肉血流灌注,以满足工作骨骼肌的代谢需求<sup>[3]</sup>。同时作为主要血液供应的冠状动脉舒张期,等长收缩运动时舒张压可以增加冠状动脉血流灌注。在等长收缩运动过程中的上述血流动力学变化主要通过自主神经活动进行调节,通过3个不同的神经机制,即中枢作用、运动升压反射(Exercise Pressor Reflex, EPR)、动脉压力感受性反射来增加交感神经活性,降低副交感神经的活性,从而使等长收缩运动时出现心率及血压的同步增加<sup>[5]</sup>。

## 2 等长收缩运动促进缺血心肌侧支动脉生成的机制

### 2.1 心肌侧支血管生成的类型

心肌侧支血管的形成非常的复杂。它主要有三种:血管发生、血管新生以及动脉生成。其中,第一种指的是内皮细胞前期或血管母细胞产生一个新血管的过程<sup>[6]</sup>。它只在胚胎发育

过程中存在或者由于成人血管母细胞迁移导致血管形成<sup>[6-7]</sup>。血管新生是源于固有的毛细血管和管后微小微静脉的新生毛细血管性血管的形成,再继续分化出重塑的、无完整被膜组织的毛细血管网的过程<sup>[7]</sup>。而动脉生成系指血管阻塞,血流再灌注加重侧支微动脉的容量负荷、管腔内压力变大、导致细胞增多、血管重塑而形成更多有活性的侧支循环动脉的过程<sup>[8]</sup>。血管新生和动脉生成是提供侧支循环,改善组织缺血最重要的方式。和血管的新生相比较,经过动脉生成所形成的侧支动脉能够更好地为缺血区域提供血液供应<sup>[9]</sup>。

### 2.2 血流剪切力与侧支动脉生成

在血液循环过程中,血流对于血管壁所产生的摩擦力,也就是血液在循环过程中对于血管内皮所接触平面而生成和血液流动方向相同的摩擦力,称为血流剪切力(Fluid Shear Stress, FSS),FSS分为层流和紊流两种类型。层流血流剪切力是通过层流血流形成的,它的方向和血流的方向相同;而紊流血流剪切力是通过涡流、湍流等一些异常血流所形成,也叫震荡剪切力。用来计算血流剪切力(FSS)的方程式为 $\tau_m = \eta \times 4 \times V_m / \pi r^3$ <sup>[9]</sup>, $\eta$ 表示血液的粘稠程度, $V_m$ 表示动脉中能允许的血液流动速率的最大值, $r$ 表示血管半径大小。它和血流大小以及流动的速率呈正比的关系,和血管半径的三次方呈反比的关系。很多研究证实血流剪切力在侧支动脉生成中起着决定性的作用<sup>[10]</sup>。在体动物(在猪和兔的后肢)缺血模型研究发现FSS是缺血组织周围侧支动脉生成的决定性因素,经过一段时间的提高FSS的治疗后,侧支动脉可以完全代替原闭塞动脉的功能<sup>[11-12]</sup>。研究发现,高血压鼠与对照组的非高血压鼠相比起较,高血压组的侧支动脉生成数量明显增加,在进一步比较了两组血管内径、管壁厚度和血管收缩性后,得出血流剪切力是其中的决定性因素<sup>[13]</sup>。而Pipp建立猪的动静脉瘘模型,单侧结扎猪的股动脉,然后将股动脉结扎的远端连接到相邻的股静脉造成动静脉瘘,这样的动静脉瘘导致了股动脉伴行的固有侧支循环的血流速率明显增加,提高了血流剪切力<sup>[14]</sup>。一周后侧支循环的血流量即可达到阻塞前血管的水平,而

基金项目:国家自然科学基金(81472164)

收稿日期:2015-11-26

作者单位:1. 复旦大学附属妇产科医院,上海 200011; 2. 南京医科大学第一附属医院康复医学科,南京 210029

作者简介:姜峰(1983-),男,住院医师,主要从事心脏康复方面的研究。

通讯作者:陆晓, luxiao1972@163.com

经过4周后,侧支血管的血流量为阻塞前血管的两倍,说明血流剪切力的增高可以促进侧支动脉的生成。国内也有研究使用体外反搏的方法提高动脉系统的FSS,实验犬经过一个疗程(共28~30h/6周)的治疗后发现,心肌梗死区域的新生微血管的数目显著增加<sup>[15]</sup>,表明血流剪切力的变化可以促进动脉生成。在体外实验中发现,当内皮细胞暴露在高血流剪切力环境下,会引起基因表达的改变加速血管增殖和重塑<sup>[16-18]</sup>。随着侧支血管半径的扩大,FSS与血管半径的立方呈反比,往往达到生理状态,动脉生成过程终止。最终侧支血管的管壁的厚度、长度、内径均增加,侧支动脉便成了具有一定功能的可以传导的动脉,进而为缺血的区域提供更多的血液供应。

**2.3 等长收缩运动与血流剪切力** 多个研究表明血流剪切力的增加是动脉生成的关键刺激因素<sup>[19]</sup>。等长收缩运动时,产生血流动力学改变。国外研究证实即使是低强度的,短时间的等长收缩运动也会引起血压的明显增高<sup>[20-22]</sup>,而国外的动物研究证实当动脉跨壁压急性增高时能够引起血管壁肌肉的平稳收缩,减小动脉管腔直径,从而引起血流剪切力的改变。Ceri等<sup>[23]</sup>研究对健康人血压正常者进行研究,一侧上肢做等长收缩运动,而另一侧不做运动,结果发现受试者的动脉血压增高,运动一侧上肢的血流剪切力水平及肱动脉直径均增高,而无运动一侧的血流剪切力水平及肱动脉直径则无明显变化,等长收缩运动引起血压增加引起血流剪切力的改变,血流剪切力的改变激活了血管壁的机械敏感性感受器 TrpV4,而 TrpV4 引起炎症因子的表达改变,吸引了单核细胞的聚集。同时 eNOS 和 iNOS 被激活,提供了利于动脉生成的环境,从而最终促进侧支动脉生成。

**2.4 等长收缩运动促进缺血心肌侧支动脉生成的分子生物学机制** 有国内外的研究证明,在做等长收缩运动时,血管内血流的速度明显增快,而增快的血流速度能够明显提高血管壁剪切应力水平<sup>[24]</sup>,从而使增强的血管壁剪切力直接作用于血管内壁,这一系列的作用使得血管内皮合成并且分泌出许多具有生物活性的物质,最终促进侧支动脉的生成。

**2.4.1 血管壁剪切力激活内皮细胞相关通道促进侧支动脉生成:**FSS促使动脉生成的感受器可能存在于内皮细胞膜的阳离子通道上,也可能存在于机械感受性复合体上。一些研究证实,内皮细胞表面 Trpv4 受体可以感受到血流剪切力的变化,将物理信号转化为化学信号<sup>[25]</sup>。4 $\alpha$ -佛波醇-12,13-二癸酸(4 $\alpha$ -PPD)是 Trpv4 的激动剂,当 Trpv4 被激活后,导致 Ca<sup>2+</sup> 内流引起 ATP 释放明显增加,而 ATP 作为一个细胞外的

刺激因子,参与多种细胞信号传导,可引起平滑肌的收缩及多种炎症分子的释放,促进动脉生成。应用 4 $\alpha$ -PPD 的情况下,与未阻塞的动脉相比,传导能力恢复了 61%;Trpv4 基因敲除后,动脉生成受损<sup>[26]</sup>。另外,还有一些研究证明,内皮细胞的表层包含着血小板-内皮细胞粘附分子(CD31)复合体<sup>[27]</sup>。CD31 直接感受 FSS,通过 c-Src 蛋白磷酸化 PI3K,磷酸化的 PI3K 激活整合素,从而激活核转录因子-kB,启动动脉生成。国外的研究提示,在 CD31 基因敲除后,与野生型相比,会发现由于 FSS 导致的血管重塑作用显著损伤,内膜和中膜厚度明显下降<sup>[28]</sup>。以上结果表明,FSS 是动脉生成中非常重要的启动因素。

**2.4.2 血管壁剪切力通过内皮细胞的旁分泌机制促进侧支动脉生成:**①内皮细胞的活化(FSS改变引起内皮细胞旁分泌相关活化因子):当各种因素导致动脉受阻后,血流进行再分配使侧支微动脉(管径30~50 $\mu$ m)的血流量增多<sup>[29]</sup>,微动脉血管内的 FSS 增大,进一步激活 EC。而活化的内皮细胞源源不断的合成和分泌粒-单核细胞集落刺激因子(Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF)、单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte Chemotactic Protein 1, MCP-1)、转化生长因子- $\beta$ (Transforming Growth Factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、血管细胞粘附分子-1(Vascular Cell Adhesion Molecule 1, VCAM-1)、粘着斑激酶(Focal Adhesion Kinase, FAK)、整合素和细胞间粘附分子-1/2(Intercellular Adhesion Molecule-1/2, ICAM-1/2)作用于单核细胞(Monocyte, MC)来促进动脉生成。②单核细胞的活化(血管活性因子作用下的单核细胞动员,趋化和促动脉生成作用):血液和骨髓中的 MC 被 MCP-1、GM-CSF、TGF- $\beta$  吸引到侧支微动脉<sup>[30]</sup>,通过 MCP-1、VCAM-1 粘附于 EC,同时分泌基质金属蛋白酶(Matrixmetalloproteinases, MMPs)、尿纤溶酶原激活剂(Urokinase-Type Plasminogen Activator, uPA)会对动脉基底膜、内弹力膜(Internalelasticlamina, IEL)和细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)进行降解,之后经过动脉壁到达血管外膜后,成熟为巨噬细胞分泌 FGF-2、TGF- $\beta$ 、MCP-1、uPA 和 MMPs 促进动脉生成<sup>[31]</sup>。MCP-1 被称为是 MC 的趋化因子,在 MC 的表层,有特殊的受体,也就是 CCR-2。因此,它能让 MC 到达侧支的小微动脉,这有利于 MC 的迁移,同时,活化的 MC,有利于动脉的生成,同时能够提高侧支动脉的数量。GM-CSF 可以通过抑制 MC 的凋亡动员骨髓中的 MC,延长生存时间。MC 从血液到达组织,当没有特异性的生长因子存在时,MC 则会迅速凋亡。然而,GM-CSF 可以有效控制 MC 的凋

亡,延长巨噬细胞和 MC 的寿命<sup>[32]</sup>。因此,GM-CSF 可以通过 MC 表现出强烈的动脉生成效应。TGF- $\beta$  也是 MC 重要趋化因子,能够刺激 MC 产生肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF- $\beta$ )、白介素-1、血小板衍生生长因子(Platelet Derived Growth Factor, PDGF)和成纤维细胞生长因子(Fibroblast Growth Factor 2, FGF-2)从而促进动脉生成。③平滑肌细胞的活化(单核细胞分泌相关因子促平滑肌细胞活化,促进侧支动脉生成);活化的 MC 分泌的 MMP、uPA 等可以降解 ECM 和 IEL 帮助平滑肌细胞迁移至内膜。而活化的 MC 分泌的 FGF-2、TGF- $\beta$ 、PDGF-B 可以将平滑肌细胞从收缩型促成为合成型,然后通过一系列的分裂增殖最终合成 ECM,并且动脉内膜的厚度就将增加,形成新的 IEL。平滑肌细胞也就会转变成收缩型,MC 停止运动<sup>[33]</sup>。这样,就会产生相对较大的管腔,管壁的厚度增加,然后,微动脉就会成为具有一定作用的传导动脉,为缺血区域提供更多血液供应。

### 3 小结

综上所述,动脉生成和血管新生过程存在一定的差别,前者的生成部位是阻塞动脉近端的一些侧支微动脉,触发因素为侧支微动脉的血管壁剪切力增加,主要调节因子为 MC、炎症因子,而血管新生的诱发因素主要是缺氧,主要调节因子是低氧诱导转录因子-1、生长因子,结果是形成新的血管网络,改善组织氧合和营养供应。血管新生只能轻微改善缺血区血液供应,而动脉生成可以产生功能性大侧支动脉,可以更有效地恢复血管阻塞后下降的血流。等长收缩运动在一定程度上可以通过增加血管壁剪切力从而促进治疗性动脉生成,即在临床上通过等长收缩训练有可能可以促进缺血心肌侧支动脉生成,使患者自身形成“生物搭桥”以弥补心肌的供血不足,其研究前景及应用前景非常广阔。

### 【参考文献】

- [1] Salehi Z, Salehi K, Moeini M, et al. The Effect of Resistance Exercise on Lipid Profile of Coronary Artery Disease Patients: A Randomized Clinical Trial[J]. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2017, 22(2): 112-116.
- [2] Lin S, Chen Y, Li Y, et al. Physical ischaemia induced by isometric exercise facilitated collateral development in the remote ischaemic myocardium of humans[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 127(10): 581-588.
- [3] Mitchell J H. J. B. Wolffe memorial lecture. Neural control of the circulation during exercise[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1990, 22(2): 141-154.
- [4] Ho CS, Lopez JA, Vuckovic S, et al. Surgical and physical stress increases circulating blood dendritic cell counts independently of monocyte counts[J]. *Blood*, 2001, 98(1): 140-145.
- [5] Katayama K, Ishida K, Saito M, et al. Hypoxia attenuates cardiopulmonary reflex control of sympathetic nerve activity during mild dynamic leg exercise[J]. *Exp Physiol*, 2016, 101(3): 377-386.
- [6] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 298-307.
- [7] Zhang H, Pan J, Qiu F, et al. A novel modified physiologically relevant model for cardiac angiogenesis[J]. *Microvasc Res*, 2017. doi: 10.1016/j.mvr.2017.06.007. [Epub ahead of print]
- [8] Koenig S, Arya A, Hindricks G, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in the setting of electrical storm after revascularization of a chronic total occlusion of the right coronary artery: An uncommon presentation of reperfusion arrhythmia[J]. *Heart-Rhythm Case Rep*, 2016, 2(6): 462-464.
- [9] Irace C, Cortese C, Fiaschi E, et al. Wall shear stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk[J]. *Stroke*, 2004, 35(2): 464-468.
- [10] Kubis N, Checoury A, Tedgui A, et al. Adaptive common carotid arteries remodeling after unilateral internal carotid artery occlusion in adult patients[J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 50(3): 597-602.
- [11] Bin G, Cuifang W, Bo Z, et al. Fluid shear stress inhibits TNF-alpha-induced osteoblast apoptosis via ERK5 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(1): 117-123.
- [12] Kim SK, Lee J, Song M, et al. Combination of three angiogenic growth factors has synergistic effects on sprouting of endothelial cell/mesenchymal stem cell-based spheroids in a 3D matrix[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2016, 104(8): 1535-1543.
- [13] Falcon BL, Swearingen M, Gough WH, et al. An in vitro cord formation assay identifies unique vascular phenotypes associated with angiogenic growth factors[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106901.
- [14] Troird C, Nef H, Voss S, et al. Calcium-dependent signalling is essential during collateral growth in the pig hind limb-ischemia model[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(1): 142-151.
- [15] 伍贵富, 杜志民, 胡承恒, 等. 长期体外反搏对犬急性心肌梗死心肌侧支循环的影响[J]. *中山医科大学学报*, 2002, 23(6): 411-413.
- [16] Chen Z, Tzima E. PECAM-1 is necessary for flow-induced vascular remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(7): 1067-1073.
- [17] Ozaki CK, Jiang Z, Berceci SA. TNF-alpha and shear stress-induced large artery adaptations[J]. *J Surg Res*, 2007, 141(2): 299-305.
- [18] Yu J, Bergaya S, Murata T, et al. Direct evidence for the role of caveolin-1 and caveolae in mechanotransduction and remodeling of blood vessels[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(5): 1284-1291.
- [19] Degen A, Millenaar D, Schirmer SH. Therapeutic approaches in the stimulation of the coronary collateral circulation[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2014, 10(1): 65-72.

- [20] Umeda M, Williams JP, Marino CA, et al. Muscle pain and blood pressure responses during isometric handgrip exercise in healthy African American and non-Hispanic White adults[J]. *Physiol Behav*, 2015, 138: 242-246. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.09.013. [Epub ahead of print]
- [21] Garg R, Malhotra V, Kumar A, et al. Effect of isometric handgrip exercise training on resting blood pressure in normal healthy adults[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(9): C8-C10.
- [22] Umeda M, Newcomb LW, Ellingson LD, et al. Examination of the dose-response relationship between pain perception and blood pressure elevations induced by isometric exercise in men and women[J]. *Biol Psychol*, 2010, 85(1): 90-96.
- [23] Atkinson CL, Carter HH, Dawson EA, et al. Impact of handgrip exercise intensity on brachial artery flow-mediated dilation[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2015, 115(8): 1705-1713.
- [24] Rizzi A, Benagiano V, Ribatti D. Angiogenesis versus arteriogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58(1): 15-19.
- [25] Troidl C, Nef H, Voss S, et al. Calcium-dependent signalling is essential during collateral growth in the pig hind limb-ischemia model[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(1): 142-151.
- [26] Chen CK, Hsu PY, Wang TM, et al. TRPV4 Activation Contributes Functional Recovery from Ischemic Stroke via Angiogenesis and Neurogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2017.
- [27] Lecarpentier E, Atallah A, Guibourdenche J, et al. Fluid Shear Stress Promotes Placental Growth Factor Upregulation in Human Syncytiotrophoblast Through the cAMP-PKA Signaling Pathway[J]. *Hypertension*, 2016, 68(6): 1438-1446.
- [28] Chen Z, Tzima E. PECAM-1 is necessary for flow-induced vascular remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(7): 1067-1073.
- [29] Masumura T, Yamamoto K, Shimizu N, et al. Shear stress increases expression of the arterial endothelial marker ephrinB2 in murine ES cells via the VEGF-Notch signaling pathways[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(12): 2125-2131.
- [30] Inoue M, Hayabuchi Y, Kagami S. Development of systemic-to-pulmonary collateral arteries in a patient with hypoplastic left cardiac syndrome after bilateral pulmonary artery banding[J]. *Cardiol Young*, 2010, 20(4): 465-467.
- [31] Ren C, Li S, Wang B, et al. Limb remote ischemic conditioning increases Notch signaling activity and promotes arteriogenesis in the ischemic rat brain[J]. *Behav Brain Res*, 2016. doi: 10.1016/j.bbr.2016.10.036. [Epub ahead of print]
- [32] Tajfard M, Latiff LA, Rahimi HR, et al. Serum concentrations of MCP-1 and IL-6 in combination predict the presence of coronary artery disease and mortality in subjects undergoing coronary angiography[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017. doi: 10.1007/s11010-017-3054-5. [Epub ahead of print]
- [33] Poling J, Szibor M, Schimanski S, et al. Induction of smooth muscle cell migration during arteriogenesis is mediated by Rap2[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(10): 2297-2305.

## 经颅直流电刺激对慢性疼痛的管理作用

朱昌娥<sup>1</sup>, 魏嵘<sup>1</sup>, 陈文华<sup>2</sup>, 余波<sup>2</sup>, 缪云<sup>2</sup>

【关键词】 慢性疼痛; 经颅直流电刺激; 康复

【中图分类号】 R49; R493 【DOI】 10.3870/zgkf.2017.04.021

疼痛是一种复杂的生理心理活动,包括伤害性刺激作用于机体所引起的痛感,以及机体对伤害性刺激的痛反应<sup>[2]</sup>。疼痛的常见治疗方法包括药物治疗与非药物治疗,药物治疗的慢性病理性疼痛患者,仅有30%~40%患者疼痛可以缓解50%<sup>[2]</sup>,那么对于严重疼痛患者,也许对非药物治疗的需求会更加明显。各种有创或无创头颅刺激技术因可以调节刺激区域神经系统功能而被认为具有镇痛潜能<sup>[4]</sup>,经颅直流电刺激作为一种无创头颅刺激技术受到广泛关注。刺激主要运动区(M1区),经颅直流电刺激(Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)可以通过调制丘脑抑制网

络,干预疼痛形成有关的皮层-皮层及皮层-皮层下突触联系来减轻疼痛<sup>[4]</sup>。

### 1 慢性疼痛

一般疼痛时间超过3~6个月则被称作慢性疼痛,慢性疼痛被认为与中枢皮层及皮层下网络调节疼痛的功能发生紊乱有关<sup>[3]</sup>,各种慢性疼痛发生机制不尽相同,目前尚无统一的分类方法。

1.1 脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCI)后疼痛 神经病理性疼痛通常被认为由中枢神经系统产生,常发生于SCI后或神经损害后,因此神经病理性疼痛也被称作“中枢痛”。SCI后疼痛可以发生于一侧肢体,也可发生在双侧。疼痛的产生与骨骼肌肉系统的运动有关,通常在过度使用肩关节及腕关节后产生,也可因感染、梗阻、膀胱充盈、皮肤溃疡等诱发<sup>[5]</sup>。约50%的SCI患者经历过慢性疼痛<sup>[6]</sup>,疼痛严重影响SCI患者

收稿日期:2015-11-09

作者单位:1.上海市儿童医院,上海200000;2.上海市第一人民医院,上海200000

作者简介:朱昌娥(1991-),女,住院医师,主要从事疼痛康复方面的研究。

通讯作者:陈文华,wenhuachen@live.cn