

中国体外反搏临床应用专家共识（讨论稿）

Chinese Consensus of Enhanced External Counterpulsation

共识起草专家指导委员会

名誉主任：郑振声 教授（中山大学附属第一医院）

主任：胡大一 教授（北京大学人民医院），马虹 教授（中山大学附属第一医院）

副主任：杜志民 教授（中山大学附属第一医院）

伍贵富 教授（中山大学附属第一医院）

共识起草外籍顾问：

Richard C. Conti, MD (USA)

William E. Lawson, MD (USA)

Gregory W. Barsness, MD (USA)

Andrew D Michaels, MD (USA)

John CK Hui, PhD (USA)

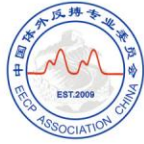
Gunsel Avci, MD (Turkey)

执笔撰写/整理：伍贵富，柳俊（中山大学附属第一医院）

学术秘书：杨达雅

共识起草专家委员会（排名不分先后）：

马虹（北京），董吁钢（广东），杜志民（广东），徐成斌（北京），高炜（北京），徐亚伟（上海），余国膺（北京），周玉杰（北京），李浪（广西），黎辉（黑龙江），范志清（黑龙江），郑直（福建），蓝景生（广西），罗陆一（广东），柳俊（广东），伍贵富（广东），蔡琳（四川），覃数（重庆），吴同果（广东），韦海珠（海南），林玲（海南），吴明（海南），姚震（海南），王聪霞（陕西），蔡大卫（上海），吴瑞良（上海），梁小明（广东），周长文（重庆），余茜（四川），马根山（江苏），宁田海（北京），汪谋岳（北京），张健（北京），赵冬（北京），郭兰（广东），刘遂心（湖南），励建安（江苏），梁崎（广东），杨泰生（山东），向小平（北京），刘遂心（湖南），樊瑜波（北京），胡承恒（广东），廖新学（广东），陶军（广东），陈璘（广东），陈伟伟（北京），吴平生（广东），陈志君（上海），张虹（山西），黄少华（广东），胥方元（四川）。



专家共识正文

一、前言

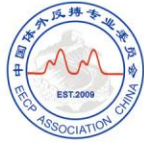
随着人类生活水平的逐步提高和全球“经济一体化”的加速形成，心脑血管疾病仍然是 21 世纪人类健康和寿命的主要威胁，并构成家庭和社会的沉重负担。据世界卫生组织(WHO)的调查报告，到 2020 年左右，我国和其他发展中国家将会迎来冠心病的“流行”高峰。因此，心血管疾病的防控形势仍十分严峻。

增强型体外反搏 (enhanced external counterpulsation, EECP) 装置是在病人的小腿、大腿及臀部分段包裹特制的气囊套，于心室舒张期通过对人体下半身包裹气囊的序贯加压，使舒张期压力升高(又称“Augmentation”，即舒张期“增压波”)，从而增加心肌血供，改善心肌缺血。

我国开展 EECP 技术的基础与临床研究长达 30 余年，积累了丰富的基础研究资料和实践经验。近 10 余年来，美、德、英、日、印度、印尼、以色列、沙特阿拉伯等 20 多个国家和地区亦相继将 EECP 疗法引入临床，应用于冠心病、心绞痛和心功能不全等疾病的治疗。

1994 年由中国自主研发的 EECP 装置获得美国食品与药品管理局 (FDA) 批准上市，1999 年美国政府医疗保健财政管理局 (HCFA) 批准 EECP 的治疗费用可在 Medicare (美国居民 65 岁以上享受政府资助的医疗保险) 报销。2002 年美国心脏病学会/美国心脏协会 (ACC/AHA) 正式将该疗法纳入冠心病心绞痛的临床治疗指南，成为确立 EECP 临床应用地位的历史性标志。2006 年欧洲心脏病学会 (ESC) 和中华医学会心血管病分会也相继将体外反搏疗法纳入了冠心病心绞痛临床治疗指南 (IIB)。

30 多年来，EECP 的发展经历了曲折发展的历程，特别是经过近 10 多年来的探索，体外反搏的作用新机制不断被发现，又不断被论证；基于体外反搏治疗新理论的新型治疗设备，如智能化、便携式或移动式的新型体外反搏装置也在积极的开发研制之中。但是，中国作为 EECP 技术的发源地，在 EECP 的推广应用方面却进展缓慢。为促进 EECP 治疗技术的健康发展，造福更多的慢性心脑血管疾病患者，在中国心脑血管病专业委员会、中华医学会心血管病分会、中国医师协会心血管内科医师分会的大力支持下，中国体外反搏专业委员会组织国内有关专家并参考国际上体外反搏的最新研究成果，就体外反搏的概念、作用机理和临床应用等进行充分讨论，形成目前的专家共识，并根据已有的循证医学证据和冠心病综合治疗发展趋势，提出了积极推广和促进 EECP 技术合理应用以及 EECP 技术发展规范化的建议。



二、体外反搏的概念与技术发展

体外反搏 (external counterpulsation, ECP) 技术始自上世纪 60 年代初, 由美国哈佛大学 Soroff 教授等设计及研制, 目的是在心脏供血的舒张期把肢体血液驱回心脏, 增加心脏舒张期灌注, 改善心肌缺血。但由于采用液压非序贯驱动模式, 体积庞大, 其舒张期反搏波振幅不高, 疗效不满意很快被淘汰。1970 年代初, 由中山大学 (原中山医科大学) 郑振声教授领衔的课题组成功研制出具有我国自主知识产权的四肢气囊序贯加压式体外反搏器, 取得满意疗效。后又在装置设计上加以改进, 取消上肢气囊, 增加臀部气囊, 形成下肢由远及近的序贯加压模式, 称为增强型体外反搏 (enhanced external counterpulsation, EECP), 于 1982 年正式普及到临床应用于冠心病、心绞痛的治疗。目前国内外不同生产厂家研制开发的体外反搏装置, 多基于增强型体外反搏 (EECP) 的技术原理, 故 EECP 可泛指“体外反搏”。

基于目前对 EECP 的定义和临床研究结果, 作为 EECP 装置必须满足下列基本条件:
(1) 无创伤性; (2) 心电同步触发体外反搏执行机构的加压和减压动作, 施压动作在心脏舒张期进行; (3) 以提高心脏舒张期增压波为主要目标, 治疗过程中舒张期增压波与收缩波的比值 (D/S) 应达到或超过 1.2, 若无创伤性的指脉波检测不能达到该指标, 可采用直接动脉内压力检测。

EECP 装置的工作原理是: 在病人的小腿、大腿及臀部分段包裹特制的气囊套, 由电子控制系统检出病人的心电图 R 波, 通过电子计算机实时推算心脏的收缩期和舒张期, 据此指令气源系统对各段气囊进行充气、排气。在心脏舒张期, 各段气囊由远而近地以大约 50 ms 的时差序贯充气, 提高舒张压; 当心脏进入收缩期, 电脑指令全部气囊迅速同步排气, 下肢减压后, 动脉舒张, 接纳来自主动脉的血液, 因而心脏的后负荷得以减轻。血流动力学研究证实, 体外反搏治疗中, 舒张期的反搏波压力升高可达 150~170 mmHg (1 mmHg = 0.1333kPa), 能显著改善冠心病人的心肌缺血, 缓解心绞痛症状。EECP 发挥作用的基本原理与主动脉内球囊反搏 (intraaortic balloon pump, IABP) 非常相似, 其最大的区别在于 EECP 同时挤压双下肢静脉, 使静脉回心血流量增加, 提高心输出量, 而 IABP 则无此作用。此外, 体外反搏治疗产生的双脉动血流以及血流切应力的提高是其独特的血流动力学特征。

三、体外反搏的血流动力学效应: 与主动脉球囊反搏的比较

主动脉内球囊反搏 (intraaortic balloon pump, IABP) 的工作原理是: 气囊置于锁骨下动

脉与肾动脉之间的主动脉内，在心电或脉波信号触发下，在左心室舒张期充气，突然阻滞主动脉内血流，使主动脉内舒张期压力升高，挤压更多的血液流入冠状动脉，改善冠状动脉的供血和供氧；在左心室收缩期球囊突然排气瘪塌，主动脉内压力骤然下降，使左心室射血阻力降低，减轻左心室的后负荷，减少了左室壁张力及左室做功和氧耗。

EECP 发挥作用的基本原理与 IABP 非常相似，但最大的区别在于 EECP 同时挤压双下肢静脉，使静脉回心血流量增加，提高心输出量，而 IABP 则无此作用。两者即时血流动力学效应的差异如下所述：

1. 动脉血压的改变

IABP 工作时，心脏舒张期主动脉内球囊的快速充盈可使主动脉舒张压升高，因此可在主动脉压力波形上形成第二个压力波形（简称增压波，augmentation）（图 1）。如果以主动脉压力波形的舒张部分曲线下面积表示平均舒张压，可见平均舒张压也升高。IABP 可使主动脉舒张压提高约 30%~70%（与未使用辅助装置的主动脉舒张末压力比较）^[1]。球囊在心室收缩时被抽瘪（放气），此时主动脉收缩压会降低，左心室后负荷（即舒张末期主动脉压）也会降低。应用 IABP 时，主动脉收缩压的峰值会降低 5%~15%，平均收缩压也会下降，使左心室收缩时做功进一步下降。

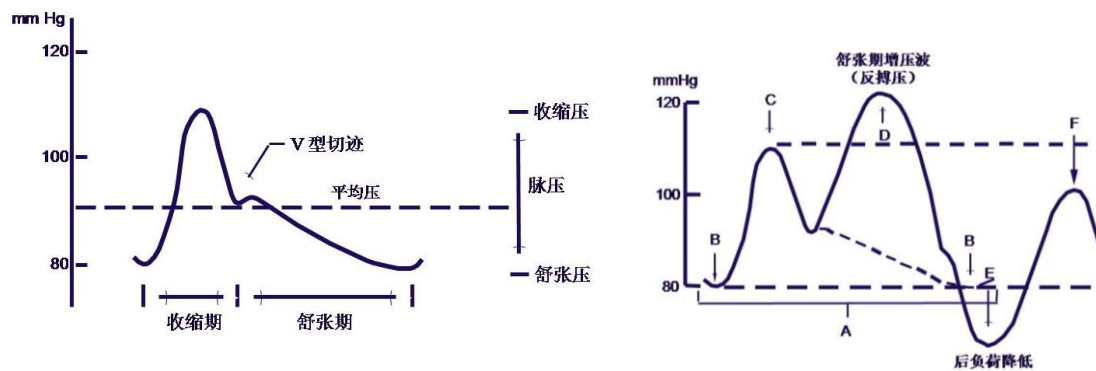
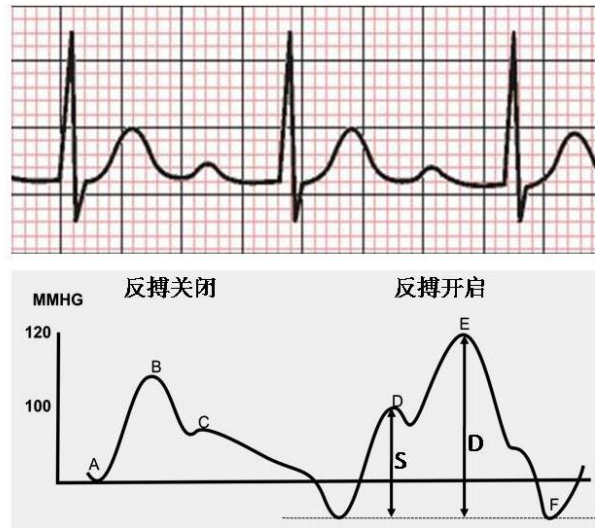


图 1. IABP 工作时的主动脉压力波形及产生的效果（左图：IABP 关闭；右图：IABP 开启）

EECP 是在心脏舒张期序贯地加压于小腿、大腿和臀部，驱动血液向升主动脉反流，产生舒张期增压波。由此出现的双脉动血流是 EECP 独特的血流动力学特征（图 2）^[2]。动物和临床实验结果显示，EECP 提高动脉舒张压的幅度为 26%~157%不等，北京阜外医院报告桡动脉舒张压峰值增高幅度达 115%~157%^[3]。EECP 能否充分提高主动脉舒张期血压，是衡量体外反搏能否发挥有效作用的关键性指标之一，一般要求治疗过程中舒张期增压波（D）

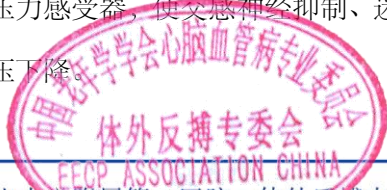
和收缩波 (S) 的比值 (D/S) >1.2。另外, EECP 搏动性血流在动脉中传导良好^[4], EECP 有增强血压脉动性的作用^[5]。



A: 收缩波起点; B: 收缩波; E: 舒张期增压波 (反搏波)

图 2. EECP 时主动脉压力波形的变化 (注意反搏开启时的 D/S 比值是考察体外反搏效果的重要评价指标之一, D/S 比值一般需要大于 1.2)

EECP 对动脉收缩压的影响报道不一。收缩压降低的程度是评价 EECP 治疗缺血性心脏病效果的重要指标之一。收缩压反映心室射血阻抗, 即心脏后负荷; 心肌耗氧量等于心率和动脉收缩压的乘积。因此, 降低收缩压、减慢心率均可以使心肌耗氧量减少, 心脏做功减轻。EECP 能否引起收缩压下降, 还与动脉顺应性及外周血管总截面积有关。据北京阜外医院报道, EECP 使收缩压降低 9~16 mmHg (1 mmHg=0.133 3 kPa) (6.3%~11%)。EECP 降低收缩压的作用机理包括: 降低后负荷; 增加肾血流量, 减少肾素-血管紧张素-醛固酮的分泌; 除增加冠状动脉侧支开放外, 其它器官侧支开放也增加, 因而外周血管总截面积增大, 总外周阻力降低, 导致血压下降; 回心血流量增加, 刺激右心房分泌和释放心钠素增加, 同时右心房压力增加兴奋心肺感受器, 使迷走张力升高, 导致血压下降; 反搏使舒张压升高, 刺激颈动脉窦压力感受器, 使交感神经抑制、迷走神经兴奋; 前列环素分泌增加, 导致血管明显扩张, 血压下降。





2. 对左心室功能的影响

IABP 工作时，心室舒张末期的主动脉压会因球囊放气而降低 5%~30%，同时心输出量和搏出量均有增加。心输出量的增加是因为 IABP 使左心室泵功能增强及主动脉内球囊的泵吸作用所致，左心室舒张末压和容积也因此而降低 10%~15%。IABP 可能会使心率增加约 10%，部分是因为心输出量和搏出量增加所致。

EECP 装置是在心脏舒张期加压于人体下半身（臀部、大腿和小腿），使其中的血液被驱动返回心脏，在原有收缩期脉搏的基础上产生一种舒张期增压波（亦称为反搏波）。由于从下半身反流的血液容量很大，这种反搏波的幅度是原来心脏收缩所产生的脉搏波的 1.2 倍以上，从而使器官、组织供血得以改善，特别是心脏的冠状动脉供血得到显著增加。在心肌供血获得改善的同时，由于反搏气囊对下半身的序贯加压，静脉回心血量也相应增多。静脉床的压力较低，壁薄，容易受 EECP 的影响，使血液、淋巴液流回中央静脉，增加回心血量；静脉有向心静脉瓣，能阻止血液反流入周围静脉，防止了产生大的静脉血流波。EECP 时静脉回心血量明显增加，同时左心室射血阻力下降，将导致心输出量增加 5%~50%，平均 25%，这有益于心源性休克，尤其是心内直视术后低排量休克的纠正。心搏量、心脏指数增加，表明在增加回心血量的同时，也相应增加心脏输出量，符合回心血量与心脏输出量基本一致的原则。因此，EECP 能增加心脏输出量，降低外周阻力，增强心肌收缩性能，增加心肌血氧供给^[6, 7]。

3. 对冠状动脉血流的作用

IABP 对冠状动脉血流的影响：理论上讲，球囊充气使主动脉舒张期加压可使冠状动脉血流增加，在冠状动脉低灌注的患者尤其如此，因为冠状动脉供血大部分发生在左心室舒张期。但实验得出的结果却不尽相同^[8]，有几项研究报道应用 IABP 可使冠状动脉血流增加，另有研究则认为冠状动脉血流不会增加甚至降低。得出不同结论的原因可能在于：① 研究对象不同（动物或者人）；② 研究对象的血流动力学状态不同；③ 检测冠状动脉血流的方法不同。针对危重患者的几项研究显示，在冠状动脉自动调节受损的个体应用 IABP 是有益的。在较大的灌注压力范围内（45~125 mm Hg），冠状动脉血流会因为其自动调节而保持不变；在此范围内，冠状动脉血流的变化相对独立。灌注压特别高或低的情况下，自动调节机制不足以维持稳定的冠脉血流，譬如在严重低血压的个体，自动调节能力丧失，此时使用 IABP 会因主动脉舒张压升高而使冠脉血流增加，但当冠脉有严重的固定狭窄（超过管径的



90%) 时, IABP 导致的主动脉舒张压升高不会被传递至狭窄后的血管段, 因而狭窄后的冠脉血流不会发生改变。

EECP 同 IABP 相似, 理论上也会增加冠状动脉血流。Michaels 等^[9]应用冠状动脉压力导丝和多普勒导丝检测了 10 例行 EECP 的患者的冠状动脉内压力和冠状动脉内多普勒血流速度, 发现 EECP 可使冠状动脉内平均压显著上升[从 (88±9) 升至 (102±16) mm Hg; 上升 16%; P=0.006], 而平均冠状动脉内血流峰流速从 (11±5) cm/s 增加至 (23±5) cm/s (增加 109%; P=0.001); 同时, 反映冠脉血流的造影学指标之一的 TIMI 计帧的帧数也增加了 28% (P=0.001)。此研究结果显示, EECP 期间冠状动脉血流有明显增加。

4. 外周循环

外周血流取决于压力、阻力、血流流经的长度和内摩擦力。使用 IABP 时, 球囊在舒张期充盈使血压增加, 继之动静脉压差增加使血流增加; 同时充盈的球囊(容积)成为了心搏出量的一部分, 相当于使心搏出量有所增加, 从而激活了主动脉压力感受器, 并反过来阻滞髓血管收缩反射, 这样外周阻力降低, 血流改善。

有关 EECP 对周围循环的作用研究较少。蔡大卫等^[10]探讨了在志愿者和一小组犬应用不同的充气/放气方式进行 EECP 时外周循环变化情况, 显示 EECP 可使腿部前向和逆向血流速度均增加, 并认为囊套充气时有附加的前向血流。近期的一项研究^[11]显示, EECP 时平均胫后动脉血流量减少至基础状态下的 (69±23) % (P<0.05), 而 1 h 后血流量增加至基础状态下的 (133±34) % (P<0.05); 相反, EECP 时平均肱动脉血流量增加 (9±4) % (P<0.05), 其后 1 h 回复至基线值; 胫后动脉血流变化模式显示了囊套充气产生的二次舒张早期前向血流和放气后形成的舒张晚期方向血流; 血流变化导致了搏动指数的增加 (EECP 时增至 397%), 而恢复期此数值又恢复至基线值, 此变化是对 EECP 通过提高切应力来改善内皮功能理论的支持。

鉴于 EECP 疗法无创, 且可反复长期使用, 因而在适应证选择和普及推广方面比 IABP 更具优势。

四、血管内皮: 体外反搏作用的新靶点和作用新机制

动脉粥样硬化的始动环节是血管内皮功能受损。在动脉粥样硬化病变早期, 甚至在形态学上尚无任何可见的血管内膜增厚之前, 内皮依赖的血管舒张效应既已明显减弱。这与内皮



细胞分泌一氧化氮 (NO) 和前列环素 (PGI₂) 等内皮依赖性血管舒张因子减少, 分泌内皮素 (ET-1) 等血管收缩因子增加有关。高血压、糖尿病、高血脂、吸烟、肥胖、少运动、酗酒等危险因素在启动和促进动脉粥样硬化的发生和发展过程中起关键作用, 对这些危险因素的深入研究和防控为减少和延缓动脉粥样硬化、减低冠心病心绞痛和心肌梗死的发生带来了极大的益处。实际上, 不断循环着的血流与血管管壁摩擦产生的平行于管壁的切线应力, 即血流剪切应力 (shear stress) 的降低是造成动脉粥样硬化病变非随机灶性分布的主要原因, 即动脉粥样硬化病变多分布于动脉分支开口处外侧壁、动脉弯曲处及狭窄处, 与这些部位血流由稳定层流变为涡流、振荡流、或流动缓慢有关。经检测, 这些部位的剪切应力一般在 10 dyne/cm² 以下, 而不好发动脉粥样硬化部位的剪切应力通常 >12 dyne/cm² [11-17]。

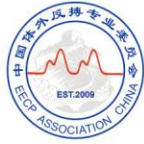
剪切应力为当前医学和生物医学工程研究的热点之一, 适度提高血流剪切应力有助于保护血管内皮, 延缓动脉粥样硬化的发生发展^[18-22]。但目前能主动有效地提高在体血流剪切应力的方法不多, 其中运动可以提高血流切应力, EECP 是另一个可以加快血流速度, 提高血流切应力的有效方法^[23]。EECP 驱动血液形成双脉冲灌注于全身, 加快血流速度, 明显提高脉动剪切应力, 直接作用于血管内壁, 促进血管内皮合成并分泌一系列生物活性物质, 调动血管内皮细胞形态与功能的改善与修复。

1. 血管张力调节与血管活性物质的释放

血管张力与腔内的流量相协调, 受控于内皮细胞的切应力。血管内皮细胞通过调节一氧化氮 (NO) 与内皮素-1 (ET-1) 的释放从而调节血管张力^[24, 25]。切应力上调血管内皮细胞表达内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 增多, 从而增加 NO 的合成。早期的研究业已表明, 神经内分泌机制参与 EECP 的作用过程。伍贵富等^[26]最早报道了在 36h 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^[27]的研究则发现 EECP 治疗 1 h 后血清 NO 水平即开始升高, 且持续长高至完成 35 h 疗程后的 1 个月, 因此, 促进 NO 释放是 EECP 疗效的作用机制之一。

2. 循环促炎物质减少

心血管疾病的发生、发展与机体低水平的炎症有关, 表现为冠心病患者循环内某些促炎物质和黏附分子的水平较正常人高^[28]。已有的实验证明提高血流切应力可使促炎物质和黏附分子的信号转导与表达过多的情况改善^[29]。Casey 等^[30]证实了 35 h 的 EECP 治疗通过提高循环系统整体和局部的血流切应力, 使循环内的肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和单核细胞趋化蛋

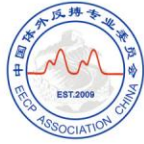


白-1 (MCP-1) 水平分别降低了 29%和 20%，而 TNF- α 与 MCP-1 均为未来冠脉事件的预测因子。EECP 治疗可通过提高血流切应力，促进内皮细胞释放 NO，抑制 MCP-1，进而产生抗炎、抗粥样硬化作用，保护血管内皮系统。上述改变同样与患者的临床症状改善相吻合，确证了 EECP 治疗的获益与内皮功能改善有关。

3. 抑制动脉内膜增殖与动脉粥样硬化损害

为论证体外反搏疗法对血管内皮功能保护的效果及其在动脉粥样硬化病变发生发展中的作用，中山大学的研究人员利用猪动脉粥样硬化模型，经 36 h，历时约 7 周左右的体外反搏治疗，结果发现^[31-33]：① 普通显微镜、扫描电镜和透射电镜显示 EECP 治疗组的冠状动脉其动脉粥样硬化病理形态学改变减轻、主动脉斑块/内膜面积比显著下降，内皮层呈抗动脉粥样硬化表型特点；② 冠状动脉 HE 染色及弹力纤维染色血管重塑指标分析显示 EECP 组内膜增生及斑块形成得到一定程度的抑制：内/中膜面积比显著下降，内皮细胞和部分平滑肌细胞增殖细胞核抗原 (PCNA) 增殖指数降低，平滑肌细胞异常增殖和移行得到一定程度的抑制，平滑肌细胞指数较对照组降低等；细胞外基质重塑得到一定程度的抑制，胶原纤维染色阳性面积比降低；内皮细胞变性、凋亡甚至脱落的现象以及 eNOS 免疫组化染色阳性面积及密度减少的现象均较对照组减轻；Western-blot 免疫印迹显示主动脉组织 eNOS 蛋白表达水平降低的现象也得到显著改善；③免疫组化染色可见 EECP 使冠状动脉血管内皮细胞及平滑肌细胞胞核内 phosph-ERK1/2 蛋白和 phospho-p38 MAPK 的表达减少；Western-blot 免疫印迹发现 EECP 使 ERK1/2 活性、p38 MAPK 活性明显减低；免疫荧光激光共聚焦显微镜检测到 EECP 组冠状动脉 NF- κ Bp65 的表达比正常组要高，但显著低于高脂假反搏对照组；Western-blot 免疫印迹也发现 EECP 使 phospho- NF- κ Bp65 水平明显降低；④ cDNA 基因芯片对各组实验猪收集到的主动脉血管内皮细胞基因表达谱进行量化分析，发现一系列有关生长因子、信号转导、转录因子等的基因发生了改变。芯片检测显示，与高脂假反搏对照组相比，EECP 使整合素 β 1、结缔组织生长因子 (CTGF) 和 VCAM-1 mRNA 下调，eNOS mRNA 表达上调。

上述结果提示^[31-32]：长期 EECP 治疗抑制高脂血症诱导的冠状动脉内膜增生和负性血管重塑，延缓动脉粥样硬化的发展，其机制与提高脉动血流剪切应力下调 MAPK 家族活性水平的异常增高、抑制 NF- κ B 的过度活化，增强 eNOS/NO 途径、下调内皮细胞整合素 β 1、CTGF 基因的表达有关。



4. 体外反搏治疗增加循环内皮祖细胞

内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 为骨髓源性干细胞, 有能力在体内增殖、移行和定向分化为内皮细胞。心血管的各种危险因素都有可能致患者体内的 EPCs 存在数量和质量上的不足。研究表明, 循环内反映 EPCs 特异的 CD34 和 KDR 标记阳性的细胞水平与日后严重心血管事件及死亡风险呈负相关^[33]。Barsheshet 等^[34]证实, 冠心病患者接受 EECP 治疗后, 循环 CD34+/KDR+EPCs 水平与 EPCs-集落刺激因子 (colony-forming unit, CFU) 较基线时显著增高, 而对照组无明显变化。循环内皮祖细胞的增加将有利于慢性心血管疾病血管内皮功能与结构的修复。

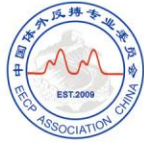
5. 体外反搏改善血流介导的血管舒张功能

自从体外反搏应用于临床冠心病的治疗以来, 相关的应用基础和临床研究均证实体外反搏治疗可以改善血流介导的血管舒张功能。Braith 等^[35]在一项小样本的临床随机对照研究中, 证实冠心病人在经过 35 小时 (共历时约 7 周, 每天 1 次, 每次 1 小时) 的体外反搏治疗后, 肱动脉和股动脉静态血管腔径与血流介导的血管舒张能力均显著高于假体外反搏组, 同时患者的心绞痛级别和运动耐量获得改善。上述变化与部分循环炎症因子如 TNF- α , sVCAM, hs-CRP 的下调有关。因此, 体外反搏对冠心病的疗效, 不仅仅是心肌血流灌注的增加, 体外反搏血流对血管内皮的刺激, 还可能通过动员机体对内皮损害的自身修复发挥作用, 这一点在慢性心血管病的后期康复是很重要的。

五、体外反搏在冠心病、心绞痛治疗中的应用

迄今为止, 在美国和我国已经相继完成了 4 个与 EECP 有关的大型临床试验或注册研究 (MUST-EECP, PEECH, RECC 和 IEPR) 以及许多小样本的临床研究。从这些研究中可以看到, 入组的病例大多都曾做过 PTCA/CABG 术, 约半数患者有心肌梗死病史, 还有不少患者患有心功能不全、糖尿病等。EECP 确实让这类病情反复、心绞痛级别高、又无法再选择血管重建术的病人临床获益。目前 EECP 临床应用证据的获取也主要来自这些病情比较复杂和相对危重的病例。因此, 医生和这些已经接受标准治疗手段后仍十分棘手的患者从 EECP 治疗中看到了希望。如何将 EECP 更为主动地应用于冠心病的一级预防和二级预防中, 仍然需要严格、科学和大规模临床研究结果的支持。

(一) 体外反搏应用的循证医学证据

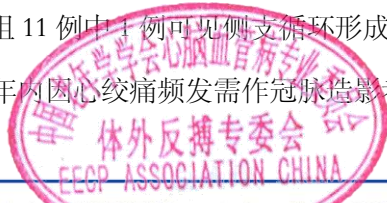


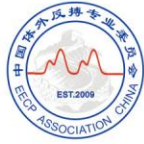
1. MUST-EECP 研究

MUST-EECP (the multi-center study of enhanced external counterpulsation) 试验^[6]开始于 1995 年,是第一个有关 EECP 治疗稳定型心绞痛的前瞻性、多中心、盲法、随机对照研究。该研究共入选 139 例稳定型心绞痛患者,病人年龄 35~81 岁,其中 70%以上接受过经皮冠脉成形术/冠脉搭桥术 (PCI/CABG), 51%曾患心肌梗死 (MI), 70%心绞痛分级 (加拿大心血管协会心绞痛分级, CCSC) 处在 II 级或 III 级, 65%为冠脉多支病变。结果真反搏组反搏后运动耐量显著增加, ST 段下移 1mm 所需的时间延长 ($P<0.001$), 胸痛发作次数及硝酸甘油用量均减少 ($P<0.01$)。治疗后 12 个月复查,真反搏组的心绞痛发作情况仍明显改善, 70%患者的心绞痛好转保持 1 年以上。其结论是 EECP 治疗冠心病是安全、有效的。

2. RECC 研究

1996 年~2000 年,中山医科大学附属第一医院、北京医科大学人民医院、上海医科大学中山医院和上海第二医科大学瑞金医院和仁济医院等教学医院合作进行了体外反搏治疗冠心病的临床研究 (research on enhanced external counterpulsation therapy in coronary artery disease, RECC), 此为我国第一项有关体外反搏的多中心随机对照研究^[7]。采用前瞻性、分层随机、同期对照方法,使用统一的反搏装置 (EECP-MC₂)、统一的治疗方案 (每天 1 小时,共 36 小时)、统一的观察记录表格及评价标准。连续入选稳定型心绞痛患者共 407 例,随机分为两组:反搏组 (n=217) 行反搏加常规药物治疗,对照组 (n=190) 行单纯常规药物治疗。治疗 2 个月后与治疗前比较:心绞痛发作频率及硝酸甘油需要量的减少,反搏组优于对照组 ($P<0.05$); 运动平板心电图 ST 段下移 1mm 所需时间,反搏组延长 32.03 ± 151.71 秒,对照组缩短 35.98 ± 165.91 秒 ($P<0.05$); 动态心电图中心肌缺血总负荷反搏组下降了 (163.85 ± 426.48) mm•s 而对照组却升高了 (199.81 ± 652.13) mm•s ($P=0.056$); 核素心肌灌注显像显示,心肌缺血半定量积分反搏组由 5.88 ± 3.50 降至 5.21 ± 3.22 ($P<0.001$), 对照组无明显改变 ($P=0.1$)。治疗 1 年后随访:主要心血管事件 (心血管死亡、心肌梗死或再梗死) 发生率,反搏组显著低于对照组 (0.75% vs 7.34%) (Fisher 精确概率法, $P=0.012$); 联合终点事件 (心血管死亡、心肌梗死或再梗死、需进行血管重建术) 发生率,反搏组亦显著低于对照组 (4.51% vs 22.02%, $P<0.001$); 冠脉造影,反搏组 10 例中有 5 例显示侧支循环形成,对照组 11 例中 1 例可见侧支循环形成;反搏组病例反搏前 1 个月内接受 PCI 者 92 例,反搏后 1 年内因心绞痛频发需作冠脉造影者为 0,对照组治疗前 1 个月内接受 PTCA 者 70 例,





因心绞痛频发而需冠脉造影者 8 例，其中证实为原部位再狭窄者 6 例。该项研究结果表明，EECP 配合药物治疗能改善冠心病稳定型心绞痛患者的心肌缺血，改善其治疗 1 年后的预后；EECP 可促进冠心病患者冠脉侧支血管形成；PCI 术后早期行 EECP 治疗对再狭窄可能具有一定的预防作用。

3. PEECH 研究

PEECH 研究 (prospective evaluation of EECP in congestive heart failure) 是一项前瞻性评价 EECP 对充血性心力衰竭疗效的对照、随机、单盲、平行组设计的多中心临床研究^[38、39]，入选的 187 例患者仍是有症状的缺血性心脏病患者，其心功能处于 NYHA 心功能 II 级或 III 级的，LVEF 值均 $\leq 35\%$ 。对照组仅采用 ACC 推荐的标准化治疗慢性心衰的药物治疗，反搏组则是在药物治疗基础上加反搏治疗。结果发现：6 个月时运动能力比基础值提高 1min 的病人比例，反搏组高于药物组 (35.4% vs 25.3%， $P=0.016$)；反搏组 NYHA 心功能级别的改善率也明显高于药物组 (31.3% vs 14.3%， $P<0.01$)；接受反搏治疗者的生活质量也得到显著改善；但 $VO_2\max$ 这项指标在两组间未发现统计学差异，不过亚组分析显示，年龄 ≥ 65 岁的老年人群在接受 EECP 治疗后 $VO_2\max$ 增加的病人数明显增多 ($P=0.017$)，表明该年龄段的心衰患者从 EECP 治疗中获益更大^[40]。美国 FDA 于 2002 年正式批准体 EECP 可以用于心衰患者的治疗。

4. IEPR 及其研究成果

匹兹堡大学于 1998 年 1 月成立了世界上第一个国际体外反搏病人登记注册中心 (international EECP patient registry, IEPR)^[41]。邀请世界上所有能进行 EECP 治疗的临床中心自愿、无偿参与 IEPR 研究。入选标准是患者签署知情同意书并进行至少 1 h 的 EECP 治疗以改善心绞痛症状。观察指标包括加拿大心绞痛分级变化、心血管死亡率、发生心肌梗死或再梗死率、血管重建率等。I、II 期 IEPR 研究共计入选约 8 000 例冠心病心绞痛患者，世界上有 100 多个医学中心参加，目前已经登记病例逾万人。至 2009 年 7 月，已发表论文 20 余篇，论文摘要 80 余篇。其结果是在更广泛的冠心病患者人群中证实了一个疗程的 EECP 治疗 (35 h) 能即时改善患者的心绞痛症状及生活质量，并且这种获益在大部分病人可持续至 6 个月、1 年、2 年甚至 3 年的临床随访时间。此外，IEPR 研究还在多种不能入选严格随机对照临床试验的、合并特殊临床情况的冠心病心绞痛患者中观察了 EECP 治疗效果，如合并糖尿病、终末期肾病、充血性心力衰竭、心房颤动、外周动脉及主动脉疾病、安装起搏器



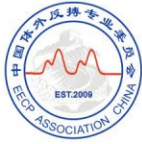
和埋藏式心脏电除颤器后的患者、接受华法令治疗者、不同体重指数 (BMI) 者、女性患者、左主干病变及吸二手烟的冠心病患者等临床情况,为 EECP 技术在更复杂多样的临床医疗工作中的应用提供了宝贵的参考资料。

5. 其它单项小型随机或非随机临床研究

(1) **EECP 对心肌灌注影响的研究** 美国、印尼、中国六家大医院采用运动心肌显像评价 EECP 对冠心病疗效进行了研究^[42], 研究结果显示 EECP 治疗 3 个疗程后 73% (159/217) 的患者心肌灌注显像改善, 运动耐量显著提高。2006 年报导的美国 6 家教学医院小样本 (n=34) 的结果^[43]提示, EECP 治疗 1 个疗程后心绞痛发作频率减少、级别降低、运动耐量增加, 但心肌灌注显像改善却不明显, 可能与疗程相对较短有关。Masuda 等^[27]对 11 例心绞痛加重的稳定型心绞痛患者行 EECP 治疗, PET-CT 显示反搏治疗后静态及药物负荷下心肌缺血节段, 尤其是前壁缺血区灌注显著改善, 冠脉血流储备及运动耐量显著增加, ST 段下移 1mm 所需时间显著延长。Urano 等^[44]报导的 12 例冠心病患者 EECP 前后 ^{99m}Tc 门血池造影结果, 发现左心室舒张期充盈峰率 (PFR) 反搏后显著提高, 达左心室舒张期充盈峰值的时间显著缩短, 血中脑钠肽 (BNP) 及左室舒张末压 (LVEDP) 反搏后均下降, 而心率、血压、LVEF 及右室绝对容量均无改变, 该研究结果表明 EECP 可以改善左室舒张功能。

(2) **EECP 疗效与病变血管支数的关系** 纽约州立大学分析 50 例冠脉造影所见病变血管支数 (以血管重建术后造影所见计算) 与 EECP 后心肌显像改善的关系, 发现 1 支病变者总有效率 95%, 2 支者为 90%, 3 支者为 41%^[45], 也有几篇结果类似的报导^[45, 46]。Lawson 等^[46]所观察的冠心病患者中, 未行和行过 CABG 者分别为 35 例和 25 例, 疗效以 EECP 后心肌灌注显像的改善为依据; 结果发现, 未行 CABG 的单、双支冠脉病变者, EECP 后心肌灌注显像改善率远比三支病变者高; 但曾行 CABG 者不论是单、双支病变或三支病变, EECP 后心肌显像均见改善, 疗效均高达 80%; 其结论是既往行过 CABG 的病人 EECP 效果更佳。这一结果鼓励了医生对不少 PCI 后心绞痛复发者采用 EECP 治疗。Strobeck 认为凡 PCI/CABG 术后心绞痛复发者只要有一条血管 (自体血管或桥血管) 是通畅的, 应该是 EECP 治疗的适宜对象。

(3) **EECP 是血管重建术后顽固性心绞痛的可能出路** 在美国, 每年数以万计的病人经历 PCI/CABG 术, 不少病人仍然存留或复发心绞痛。即使是经过多次血管重建术, 心绞痛仍然复发, 反复的血管重建毕竟不能无限制地进行。对这些顽固性心绞痛患者曾采用多种不



同的治疗手段，例如改善心肌灌注的方法，包括激光血管成形术（TLR、PMR）和刺激新生血管形成的药物；减轻“心脏痛”的方法，包括交感神经切除，经皮神经电刺激，脊髓电刺激和胸段硬膜外麻醉等。但这些治疗手段的疗效均令人失望。治疗这类顽固性心绞痛并能真正看到增加心肌灌注的唯一无创性治疗方法是 EECP^[47]。

(4) **EECP 作为 PCI 后的辅助治疗以减少再狭窄** 纽约州立大学（石溪）教学医院报导^[48]，PCI 术后 1 个月内行 EECP 治疗者 15 例与单纯常规药物治疗者 9 例进行比较，终点包括 6 个月随访主要心脏事件（心肌梗死、心血管死亡，造影见再狭窄）、血管重建术和目标区心肌显像复检。结果显示：发生心脏事件并经心肌显像认证者 EECP 组为 2/15（13%），对照组为 4/9（44%），提示 EECP 辅助治疗有减少 PCI 后再狭窄的倾向。

(二) 体外反搏临床应用的目标人群

在国外，冠心病一经冠脉造影确诊，狭窄部位大于 80%者常规考虑 PCI/CABG，以争取症状迅速缓解和运动耐量的提高。特别是左主干或左前降支近段明显狭窄，容易看到术后存活率的提高。但在众多的血管重建术后的病人中，仍有不少患者频繁顽固性心绞痛发作。从以上几项观察 EECP 治疗效果的大型临床研究来看，入组的病例曾作过 PTCA/CABG 者至少占 70%以上、有心肌梗死病史者占 50%左右，还有不低于 30%的患者患有心功能不全、糖尿病等。EECP 显著增加了病情反复、心绞痛级别高、又无法再选择血管重建术病人的临床获益。

2003 年 3 月，美国 FDA 批准 EECP 用于治疗以下疾病：

1. 稳定型心绞痛
2. 不稳定型心绞痛
3. 急性心肌梗死
4. 充血性心力衰竭
5. 心源性休克

在我国，冠心病的介入手术量正逐年增高，相信多年后有不少患者同样会出现药物治疗情况下症状仍不能控制而又无法再选择血管重建术的尴尬局面。从国内外较为充分的循证医学证据来看，从心血管病的一级预防到冠心病的治疗，EECP 均可以带来程度不等的临床获益。根据我国 30 余年的临床应用经验，结合国外的指南，下列病人可能更多从 EECP 治疗中获益：



1. 慢性心绞痛，左心室功能尚可，有 1~2 支冠脉病变，而左主干及前降支近端无阻塞，估计血管重建不可能提高存活率，EECP 可以作为重建术以外的另一项选择；
2. 单支或多支冠脉有严重、弥漫病变，搭桥难以找到适当的部位；用多个小支架作血管腔内成形术亦困难者，可考虑 EECP 治疗；
3. 估计搭桥术不能降低其病死率，作 PCI 成功率也不高者，可考虑 EECP 治疗；
4. 血管病变不严重，血管重建似无必要或不可能，而单纯药物又不能满意控制症状者，宜行 EECP 治疗；
5. 有慢性心绞痛，但造影显示冠脉病变不严重，无大面积心肌缺血，可以先试作 EECP 治疗；
6. 历经 1 次或多次血管重建术，但心绞痛仍反复发作，这类患者采用 EECP 治疗为数最多。据统计占全美接受 EECP 病人的 85%以上；
7. 为预防 PTCA/CABG 后再狭窄，重建术后可采用 EECP 预防；
8. 医生和病人的意见：医生发现 EECP 能有效地改善缺血负荷，用以推迟或避免作血管重建术；病人想减少药物的使用，或想避免作血管重建术，或为了改善心功能，提高生活质量，而选择 EECP 治疗。

(三) 体外反搏治疗的禁忌症和注意事项

1. 禁忌证

- (1) 中至重度的主动脉瓣关闭不全；
- (2) 夹层动脉瘤；
- (3) 显著的肺动脉高压；
- (4) 各种出血性疾病或出血倾向，或用抗凝剂，INR>2.0；
- (5) 瓣膜病、先天性心脏病、心肌病；
- (6) 活动性静脉炎、静脉血栓形成；
- (7) 反搏肢体有感染灶；
- (8) 未控制的过高血压 (>170/110mmHg)；
- (9) 未控制的心律失常，包括频发过早搏动，但房颤患者仍可获益；
- (10) 严重的左心衰竭；
- (11) 严重的下肢动脉闭塞性病变；



(12) 妊娠。

2. 注意事项

(1) 血压时 $\geq 170/110$ mmHg, 应预先将其控制在 140/90mmHg 以下;

(2) 伴充血性心力衰竭者行反搏治疗前, 病情应得到基本控制, 体重稳定, 下肢无明显水肿, 反搏治疗期间应密切监护心率、心律、血氧饱和度 (SpO₂) 等生理指标;

(3) 心率者 ≥ 120 次/分, 应控制在理想范围内 (≤ 100 次/分)。

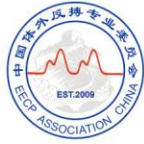
六、体外反搏治疗中常见的临床问题与处理策略

随着 EECP 疗法在心绞痛患者治疗中的应用日益普及, 在临床应用中不断遇到了与患者相关和/或与治疗相关的一些状况, 比如老年人、糖尿病、肥胖或低体重、心力衰竭, 外周血管疾病和接受抗凝治疗的患者在实施 EECP 治疗时应该注意的事项, 以及治疗过程中舒张期增压不理想、房颤和起搏器患者同步化问题等等。除掌握好 EECP 适应证和禁忌证外, 以下建议将有助于帮助解决这些临床实际问题:

1. **老年患者** 在国际体外反搏病人注册研究 (IEPR-1) 中, 大部分老年患者可完成一个疗程 (35 h) 的治疗, 治疗后心绞痛级别至少降低一级, 生活质量提高, 且症状改善持续到随访 1 年后^[49]。随着年龄增加, 治疗过程中心力衰竭加重及皮肤病变有增加趋势。但总体来讲, EECP 是老年、有症状冠状动脉性心脏病患者的一种低风险、无创的辅助治疗。

2. **糖尿病患者** EECP 可安全、有效地治疗糖尿病患者的心绞痛, 但糖尿病组患者治疗中更容易出现皮肤坏损^[50]。治疗过程中可通过在治疗裤内穿着袜子来减少皮肤坏损。一旦发生皮肤坏损, 可在随后的治疗中将坏损部位的袖套打开。

3. **肥胖或低体重者** EECP 治疗时需要在腿部、髁部放置袖套, 这些部位的肥瘦和皮下脂肪会影响 EECP 舒张期增压, 从而有可能对临床疗效产生影响。已有的资料显示 EECP 治疗中舒张期增压的程度可影响短期及长期抗心绞痛效果^[51]。相关研究表明, 不同体重指数 (BMI) 组间舒张期增压峰值比值、累积治疗小时、心绞痛分级改变以及生活质量评分等指标无显著差异。因临床事件导致治疗中断在低体重组 (BMI < 20 kg/m²) 最为常见, 其中最常见的临床事件是皮肤损坏。治疗中应该选择合适的袖套、适当地包裹、在骨骼突出部位放置衬垫可减少皮肤损坏。多因素分析显示, 高龄、卒中史、心力衰竭史以及糖尿病是临床事件的预测因子, 但不包括 BMI^[52]。

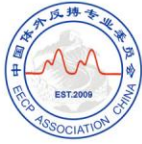


4. **心力衰竭者** 多中心、前瞻性、随机对照临床研究证实,在接受适宜药物治疗的 II~III 级心衰患者中,EECP 是一种安全、有效的辅助治疗^[39、53、54]。EECP 改善运动耐量、心力衰竭症状和生活质量,但不能改善最大氧耗量^[39]。在 IEPR 研究中,有心绞痛症状、左室射血分数 $\leq 35\%$ 并接受 EECP 治疗 35h 者,72%的患者心绞痛症状明显缓解或消失,生活质量显著改善,仅 3%的患者心衰症状有所加重^[55];心绞痛和生活质量改善持续至治疗后 2 年。因此,稳定的 II~III 级缺血性心肌病心力衰竭患者,在接受适宜的药物治疗基础上,应考虑 EECP 治疗。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。

5. **患外周血管疾病者** 严重外周动脉疾病是 EECP 的禁忌证,但也有研究认为 EECP 在这类患者中是安全、有效的。外周动脉疾病包括动脉瘤病史,伴或不伴有阻塞性外周动脉疾病,如间歇性跛行、动脉关闭不全、髂腹主动脉或股动脉疾病、或腹主动脉瘤。这类患者一般年龄更高、冠脉病变更严重、射血分数更低、心绞痛程度更重,此外,他们的再灌注治疗史、心力衰竭、颈动脉疾病、肾功能不全、糖尿病、高血压和吸烟的发生率也更高。亚组分析显示,患外周动脉疾病者在入选后不良事件的发生率较非外周动脉疾病组高,但 EECP 治疗后心绞痛分级和硝酸甘油使用改善程度相似。因此,总体来讲,尽管不清楚疾病的严重程度和是否进行过再灌注治疗,外周动脉疾病患者能从 EECP 治疗中获益。腹主动脉瘤是最为常见的 EECP 禁忌证,腹部超声可作为筛选检查。对于吸烟的 65~75 岁患者,推荐 EECP 治疗前应常规超声检查^[56]。

6. **接受抗凝治疗者** EECP 治疗中,施加于下肢的压力为 220~300 mmHg,出于安全性考虑,接受抗凝治疗的患者常退出该项治疗。尽管在接受抗血小板治疗的患者中 EECP 治疗导致的出血性风险并不增加,但接受华法林治疗的患者还是存在着一些顾虑的。通常,接受华法林治疗的患者较未接受华法林治疗的患者年龄更高、心力衰竭更多、左室射血分数更低、脑卒中史和除颤器的使用率更高。不过,接受华法林治疗的患者,皮肤损害和骨骼肌肉不适发生率与非华法林组相似。因此,在接受抗凝治疗的心绞痛患者中,只要国际化标准比值 (INR) < 3.0 ,患者还是可以从 EECP 治疗中获益的。

7. **舒张期增压波/收缩波比值** EECP 治疗过程中舒张期增压的程度可通过指尖体积描记法进行无创监测,并据此结果调节袖套的充、排气时间和充气压力大小。研究显示,EECP 血流动力学效果在舒张期增压波/收缩波 (D/S) 比值 > 1.5 时为最佳^[57]。导致低舒张期增压比值的因素包括:年龄 > 65 岁、女性、高血压、非心脏血管病变、吸烟、多支冠脉血管病变



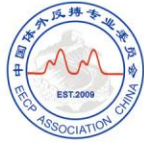
等。袖套大小、包裹方式和 EECP 治疗时机都是影响血流动力学改善的重要因素。既往研究显示高舒张期增压比值与 EECP 的疗效相关^[6]，因而推荐在治疗中应该努力实现最大增强比值，但近年研究表明，除了上述即时血流动力学效应外，EECP 的治疗效果还与其他机制参与和介导相关，包括提高血流切应力，改善血管内皮功能，促进血管新生等。因此，舒张期增压比值这一单纯的血流动力学指标是否作为 EECP 疗效判定的首要指标，以后仍有进一步探讨的空间。实际操作中，D/S 比值>1.2 即可，患者已能从中获益。若 D/S 比值<1.2，通过选择合适袖套、重新包裹、调整充/排气时间，可达到理想效果。

8. **心房颤动者** 以往认为心房颤动者不适宜 EECP 治疗。2004 年，美国 FDA 在复习了 IEPR-2 的临床资料后修改了在心律失常患者中使用 EECP 的建议。房颤患者若心室率控制在 50~90 次/min，大多数患者能耐受 EECP 治疗。不规则充气可能会导致部分患者轻度焦虑，但不会影响治疗效果。但若是心室率过快 (>100 次/min) 或者频发早搏，气囊充气过快不能产生有效反搏效果；若是心动过缓 (<50 次/min)，气囊充气时间过长有可能导致患者不适。如发生上述情况，应在患者心率得到适宜控制时再行进一步 EECP 治疗。

9. **永久埋藏式起搏器置入后的患者** 2004 年，美国 FDA 不再将可植入心脏装置（起搏器和埋藏式心脏电除颤器）作为 EECP 治疗禁忌证。该类患者在 EECP 治疗中要注意的问题是，气囊充、排气过程中产生的躯体运动，有可能导致频率应答起搏器在 EECP 治疗过程中触发起搏器介导心动过速。这种情况下应程控关闭频率应答功能。心脏电除颤器不需要重新程控。

10. **关于 EECP 疗程** EECP 标准疗程是根据中国早期研究结果并结合临床实践经验而定。业已证实每天 1 次，每次 1h，每周 6 天，共 36h 的治疗方案对绝大多数患者有效。因为目前我国也采用每周 5 天工作制，故可将方案调整为与美国一致，即总共 35 h 的体外反搏治疗。有些患者偶尔每天治疗 2 次，每次 1 h，总治疗时间缩短至 4 周，但其有效性尚有待论证。小样本的研究显示^[58]，对于心绞痛发作频繁、基线硝酸甘油使用率高、曾进行过再灌注治疗或者适合进行再灌注治疗的患者可适当延长 EECP 疗程，也可使症状改善明显。通常在 6 个月后，可以重复治疗疗程。根据体外反搏的作用原理和最新研究成果，有必要对体外反搏的疗程和实施方案进行更为科学、系统的研究，以确定患者最大获益的临床实施方案。

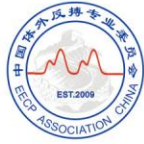
七、体外反搏在非心血管疾病治疗中的应用



目前已发表的文献提示 EECP 可能有益于缺血性卒中的治疗和康复,已逐渐受到国际同行的关注^[59、60]。尽管在我国早期有很多小样本的临床应用有效的报告,但 EECP 对缺血性卒中的治疗康复作用仍期待经过严格设计的多中心、前瞻性随机双盲、对照研究的证实。此外,体外反搏对突发性耳聋及视网膜动脉栓塞症的治疗,临床观察也有良好效果,是中国除心血管病以外应用经验最多的领域之一。但确切的治疗效果和机理仍有待于大规模临床随机对照研究结果的支持。

参考文献

1. Nanas JN, Mouloupoulos SD. Counterpulsation: Historical background, technical improvements, hemodynamic and metabolic effects [J]. *Cardiology*, 1994, 84:156-167.
2. 伍贵富, 郑振声, 杜志民, 等. 体外反搏的生物力学效应与血管内皮功能 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2005, 26(2):121-124.
3. 刘 艳. 体外反搏的作用原理与临床应用 [J]. *体育科技*, 2009, 30(1):51-56.
4. 周少春, 郑振声, 王怀阳, 等. 体外反搏搏动性血流在动、静脉系统中的传递[J]. *中国医学物理学杂志*, 1998, 15(3):132-134.
5. 刘 磊, 周少春, 伍贵富, 等. 体外反搏对人血压脉动性测量的影响[J]. *生物医学工程学杂志*, 2002, 19(3):467-470.
6. 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.
7. Michaels AD, Tacy T, Teitel D, et al. Invasive left ventricular energetics during enhanced external counterpulsation [J]. *American Journal of Therapeutics*, 2009, 16:239-246.
8. Parissis H. Haemodynamic effects of the use of the intraaortic balloon pump [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2007, 48: 346-351.
9. Michaels AD, Accad M, Ports TA, et al. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and doppler flow during enhanced external counterpulsation [J]. *Circulation*,



- 2002, 106(10):1237-1242.
10. Cai D, Wu R, Shao Y. Experimental study of the effect of external counterpulsation on blood circulation in the lower extremities [J]. Clin Invest Med, 2000, 23:239-247.
 11. Cunningham KS, Gottlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Lab Invest,2005,85:9-23.
 12. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis[J]. JAMA,1999,282:2035-2042.
 13. 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: 464-468.
 14. Yiannis SC, Ahmet UC, Michael J, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling[J]. J Am Coll Cardiol,2007,49: 2379-2393.
 15. Caro CG. Discovery of the role of wall shear in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2009,29: 158-161.
 16. Yiannis SC, Michael J, Ahmet UC, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress[J]. Circulation,2008,117: 993- 1002.
 17. Cornelia H, Martin AS. The role of cellular adaptation to mechanical forces in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2008,28: 2101-2107.
 18. 张 焰, 马 虹, 郑振声. 血管内皮细胞的剪切应力信号转导机制与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005,13:513-516.
 19. Daculsi R, Grellier M, Remy M, et al. Unusual transduction response of progenitor-derived and mature endothelial cells exposed to laminar pulsatile shear stress[J]. J Biomechanics,2008,41: 2781-2785.
 20. Chien S. Effects of disturbed flow on endothelial cells[J]. Ann Biomed Engineering,2008, 36: 554-562.
 21. Ridger V, Krams R, Carpi A, et al. Hemodynamic parameters regulating vascular inflammation and atherosclerosis: a brief update[J]. Biomed Pharmacother,2008,62: 536-540.
 22. Buschmann IR, Lehmann K, le Noble F. Physics meets molecules: is modulation of shear stress the link to vascular prevention [J] ? Circ Res,2008,102:510-512.
 23. Michael S, Shlomi M, Micha S. et al. External counterpulsation therapy improves endothelial function in patients with refractory angina pectoris [J]. J Am Coll Cardiol, 2003,42: 2090-2095.



24. Catravas JD, Lazo JS, Dobuler KJ, et al. Pulmonary endothelial dysfunction in the presence or absence of interstitial injury induced by intratracheally injected bleomycin in rabbits[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1983, 128:740-746.
25. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries[J]. *N Engl J Med*, 1986, 315:1046-1051.
26. Wu GF, Zheng ZS, Du ZM et al: A neurohormonal mechanism for the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Circulation* 1999;100(18):1-832
27. 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 (13)N-ammonia positron emission tomography[J]. *Eur Heart J*, 2001, 22:1451-1458.
28. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin[J]. *Circulation*, 1999, 100:793-798.
29. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18:677-685.
30. Casey DP, Conti CR, Nichols WW, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on inflammatory cytokines and adhesion molecules in patients with angina pectoris and angiographic coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101:300-302.
31. 杜健航, 欧阳祥波, 郑振声, 等. 体外反搏下局部狭窄动脉内血液脉动流的一个数学模型 [J]. *现代临床医学生物工程学杂志*, 2006, 12: 252-256.
32. Zhang Y, He X, Chen X, et al. Enhanced external counterpulsation inhibits intimal hyperplasia by modifying shear stress responsive gene expression in hypercholesterolemic pigs[J]. *Circulation*, 2007, 116: 526-534.
33. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353:999-1007.
34. Barsheshet A, Hod H, Shechter M, et al. The effects of external counter pulsation therapy on circulating endothelial progenitor cells in patients with angina pectoris[J]. *Cardiology*, 2008, 110:160-166.
35. Braith RW, Conti CR, Nichols WW, et al: Enhanced External Counterpulsation Improves Peripheral Artery Flow-Mediated Dilatation in Patients With Chronic Angina: A Randomized Sham-Controlled Study .

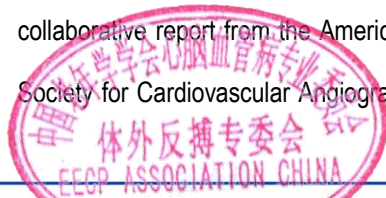


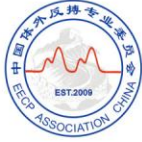
Circulation. 2010;122:1612-1620

36. Arora RR, Chou TM. The multicenter study of EECP (MUST-EECP): Effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes[J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 33(7): 1833-1842.
37. Chou TM. EECP. ACC Educational Highlights/Summer, 1998.
38. Feldman AM, Silver AM, Francis GS, et al. Treating Heart Failure with Enhanced External Counter-pulsation (EECP): Design of the Prospective Evaluation of EECP in Heart Failure (PEECH) Trial[J]. Journal of Cardiac Failure. 2005, 11(3): 240-245.
39. Feldman AM, Silver MA, Francis GS, et al for the PEECH Investigators. Enhanced External Counter-pulsation Improves Exercise Tolerance in Patients With Chronic Heart Failure. J Am Coll Cardiol[J]. 2006, 48(6):1199-1206. Epub 2006 Aug 25.
40. Abbottsmith CW, Chung ES, Varricchio T, et al. Prospective Evaluation of EECP 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.
41. Barsness G, Feldman AM, Holmes Jr. DR, et al. The International EECP Patient Registry (IEPR): Design, Methods, Baseline Characteristics and Acute Results[J]. Clinical Cardiology. 2001, 24(6): 435-442.
42. Stys TP, Lawson WE. Improved stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity after EECP, 2000; XII Annual Congress of the European Society of Cardiology.
43. Michaels ADF, Raisinghani A, Soran O, et al. The Effects of Enhanced External Counter-pulsation on Myocardial Perfusion in Patients with Stable Angina: A Multi-center Radionuclide Study[J]. American Heart Journal. 2005, 150(5):1066-1073.
44. Urano H, Ikeda H. EECP improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in 5 patients with CAD[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(1): 93-99.
45. Lawson WE, Hui JC. Can angiographic findings predict which coronary patients will benefit from EECP[J]? Am J Cardiol, 1996, 77: 1107-1109.



46. Lawson WE, Hui JC, Burger L, et al. Triple vessel disease patients benefit from EECP despite stenotic grafts[J]. Poster of Biomedicine, 1997, 25-27.
47. Lawson WE, Hui JC. Complementary role of EECP and bypass surgery in the treatment of coronary artery disease. Presented at Cardiac Cath, 1997, National Symposium, Sept 11-14 Philadelphia.
48. Lawson WE, Hui JC. Prior revascularization increases the effectiveness of EECP[J]. Clin Cardiol, 1998, 21: 841-844
49. 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; quiz 4-6.
50. Linnemeier G, Rutter MK, Barsness G, et al. Enhanced external counterpulsation for the relief of angina in patients with diabetes: safety, efficacy and 1-year clinical outcomes[J]. Am Heart J, 2003,146:453-458.
51. Michaels AD, Kennard ED, Kelsey SE, et al. Does higher diastolic augmentation predict clinical benefit from enhanced external counterpulsation? Data from the International EECP Patient Registry (IEPR) [J]. Clin Cardiol, 2001,24:453-458.
52. McCullough PA, Silver MA, Kennard ED, et al. Impact of body mass index on outcomes of enhanced external counterpulsation therapy[J]. Am Heart J, 2006,151:139.
53. Lawson WE, Kennard ED, Holubkov R, et al. Benefit and safety of enhanced external counterpulsation in treating coronary artery disease patients with a history of congestive heart failure[J]. Cardiology, 2001,96:78-84.
54. Soran O. A new treatment modality in heart failure enhanced external counterpulsation (EECP) [J]. Cardiol Rev, 2004,12:15-20.
55. Soran O, Kennard ED, Kelsey SF, et al. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: a report from the International EECP Patient Registry (IEPR) [J]. Congest Heart Fail, 2002,8:297-302.
56. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology,





- Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation[J]. *Circulation*, 2006,113:e463-654.
57. Suresh K, Simandl S, Lawson WE, et al. Maximizing the hemodynamic benefit of enhanced external counterpulsation[J]. *Clin Cardiol*, 1998,21:649-653.
58. Michaels AD, Barsness GW, Soran O, et al. Frequency and efficacy of repeat enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECP Patient Registry)[J]. *Am J Cardiol*, 2005,95:394-397.
59. Han JH, Leung TW, Lam WW. Preliminary findings of external counterpulsation for ischemic stroke patient with large artery occlusive disease[J]. *Stroke*,2008,39(4):1340-1343.
60. No authors listed. The first use of external counterpulsation for the rehabilitation treatment of post-stroke patient[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*(Article in Russian),2009,109(6):38-40.

