# 体外震波与心肌血管新生：对内源性干细胞、细胞因子、局部微环境的影响

马一铭，李 丽，蔡红雁，郭 涛(昆明医科大学第一附属医院心内科，云南省昆明市 650000)

**文章亮点：**

1 此问题的已知信息：体外震波治疗是一种有效、安全和无创的治疗缺血性心脏病的新方法，它能促进缺血心肌血管新生，改善患者心功能，提高患者生活质量。

2 文章增加的新信息：体外震波能促进心血管新生作用具体表现在：动员干细胞增殖、分化为血管内皮细胞，提高血管生长因子表达，引起血管外基质结构改变，抑制缺血区局部炎症、氧化应激和凋亡，为血管新生创造一个有利的微环境，从而促进缺血心肌血管新生。将体外震波作用于心肌缺血组织并结合干细胞治疗，从而改善心肌缺血，提高心肌功能，会有广阔的运用前景。

3 临床应用的意义：体外震波促进缺血性心脏病血管新生的具体作用机制在之前尚不清楚。文章初步揭示体外震波促进心血管新生的作用机制，从而为临床运用和推广提供有力依据。

**关键词：**
*干细胞；移植；体外震波治疗；缺血心肌；血管新生；细胞因子；国家自然科学基金*
**主题词：**
*心肌缺血；新生血管化，生理性；细胞因子类；组织工程*
**基金资助：**
*国家自然科学基金项目(81260027)，项目名称为“体外心脏震波治疗促进心肌动脉生成机制研究”；云南省科技计划项目(2014FZ023)，项目名称为“低能量超声震波诱导心肌微环境改变对内皮祖细胞的影响及心肌血管新生的研究”；云南省卫生厅科技计划项目( 2012WS0005)，项目名称为“超声震波对人脐静脉内皮细胞相关细胞因子表达及信号传导通路影响的研究”*

**缩略语：**
*体外震波治疗系统：extracorporeal shock wave therapy，ESWT*

马一铭，男，1989年生，汉族，昆明医科大学在读硕士，主要从事冠心病介入治疗方面的研究。

通讯作者：蔡红雁，研究生导师，昆明医科大学第一附属医院心内科，云南省昆明市 650000

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:2095-4344(2015)45-07374-07
稿件接受：2015-09-28
http://www.crter.org

**摘要**

**背景：**研究证明体外震波治疗是一种有效、安全和无创的治疗缺血性心脏病的方法，它能促进缺血心肌血管新生。

**目的：**总结体外震波促进缺血心肌血管新生作用的研究进展。

**方法：**运用计算机检索Pubmed和中国知网1998至2014年相关文献，英文检索词为“shock wave, ischemic heart disease, angiogenesis, cytokine, stem cell”，中文检索词为“震波、缺血心肌、血管新生、细胞因子、干细胞”。纳入关于体外震波促进缺血性心血管病血管新生的相关文献，排除重复性研究，选取51篇文献进行综述。

**结果与结论：**体外震波动员干细胞增殖、分化为血管内皮细胞，提高血管生长因子(如血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子)高表达，并通过抑制炎症、氧化应激和凋亡以及调控血管外基质为血管新生创造一个有利的微环境，从而间接促进缺血心肌血管新生。体外震波治疗在缺血心肌血管新生中起重要作用，其治疗缺血性心脏病可能有很好的临床运用前景，但具体机制有待进一步研究。

*马一铭，李丽，蔡红雁，郭涛. 体外震波与心肌血管新生：对内源性干细胞、细胞因子、局部微环境的影响[J].中国组织工程研究，2015，19(45):7374-7380.*

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.45.028

## Extracorporeal shock wave and myocardial angiogenesis: effects on endogenous stem cells, cytokines and local microenvironment

Ma Yi-ming, Li Li, Cai Hong-yan, Guo Tao(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China)

Ma Yi-ming, Studying for master’s degree, Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Corresponding author: Cai Hong-yan, Master’s supervisor, Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Accepted: 2015-09-28

**Abstract**

**BACKGROUND:** Studies have shown that extracorporeal shock wave therapy is an effective, safe, and non-invasive treatment for ischemic heart disease, which can improve angiogenesis in the ischemic myocardium.

**OBJECTIVE:** To summarize the research advances in promotion of angiogenesis for ischemic myocardium by extracorporeal shock wave therapy.

**METHODS:** A computer-based online search of PubMed database and CNKI database was performed for relevant articles published between 1998 and 2014 with key words of “shock wave, ischemic heart disease, angiogenesis, cytokine, stem cell” in English and Chinese, respectively. Articles related to the promotion of

angiogenesis for ischemic cardiovascular disease by extracorporeal shock wave were selected. Repetitive articles were excluded. According to inclusion criteria, 51 literatures were selected in result analysis.
**RESULTS AND CONCLUSION:** Extracorporeal shock wave therapy can improve angiogenesis in the ischemic myocardium by mobilizing proliferation and differentiation of stem cells into vascular endothelial cells, and by enhancing the expression of growth factors such as vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. Moreover, the extracorporeal shock wave therapy can create a local favorable microenvironment for angiogenesis by inhibiting inflammation, oxidative stress and apoptosis and by regulating components of the extracellular matrix. Extracorporeal shock wave therapy plays an important role in the angiogenesis of ischemic myocardium and displays a good clinical prospect in the treatment of ischemic heart disease. However, the specific mechanism requires further studies.

**Subject headings:** Myocardial Ischemia; Neovascularization, Physiologic; Cytokines; Tissue Engineering
**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 81260027; the Scientific Plan Project of Yunnan Province, No. 2014FZ023; the Scientific Plan Project of Yunnan Provincial Health Department, No. 2012WS0005

Ma YM, Li L, Cai HY, Guo T. Extracorporeal shock wave and myocardial angiogenesis: effects on endogenous stem cells, cytokines and local microenvironment. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(45):7374-7380.

## 0 引言 Introduction

体外震波治疗系统(extracorporeal shock wave therapy，ESWT)由瑞士STORZ MEDICAL公司在多年制造体外震波碎石设备的基础上，根据低能超声波的生物学特性研制而来，是一种新的冠心病治疗方法。传统的药物疗法、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)和冠状动脉搭桥术(CABG)虽然挽救了多数冠心病患者的生命，但仍然不能适用于晚期严重顽固性冠心病的治疗。近年来研究证明ESWT是一种有效、安全、无创的促进缺血心肌组织血管新生的治疗手段，用于顽固和严重性冠心病患者的临床治疗能改善心功能，提高射血分数，减少心室重构，提高患者生活质量，其最佳能量为0.09 mJ/mm$^2$，200击/点[1-3]，见**图1**。缺血心肌中血管新生是一个复杂综合反应过程，在细胞外基质的结构改变下，局部各种细胞因子促进内皮细胞增殖、迁移，最终促进侧支血管的形成[4]。已通过动物实验证明ESWT有促进血管新生的生物效应，提高局部心肌血流及毛细血管密度[5-8]。本文就ESWT促进心肌血管新生的作用做一综述，为ESWT的临床运用和推广提供有力的依据。

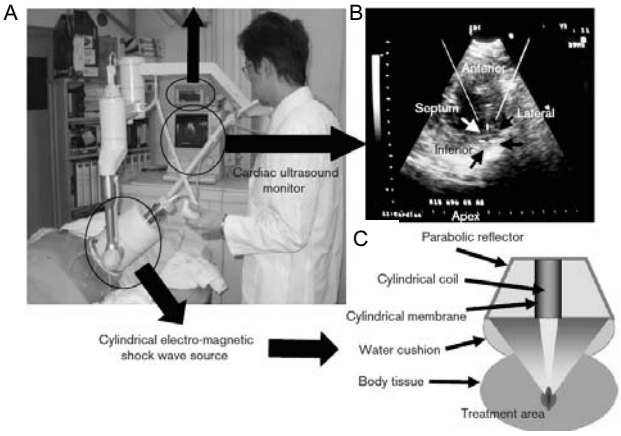


**图 1 体外震波治疗系统**[1]
图注：图中 A 为患者正在接受体外震波治疗；B 为震波脉冲聚焦于缺血心肌组织，如箭头所示；C 为震波治疗仪基本结构由发射器、圆柱形线圈、圆柱形水垫组成。

## 1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者运用计算机从PubMed(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed) 数据库和中国期刊全文数据库CNKI(http://www.cnki.net)检索关于体外震波促进缺血性心血管疾病血管新生方面的文献。检索文献时限为1998至2014年，英文检索词为“shock wave, ischemic heart disease, angiogenesis, cytokine, stem cell”，中文检索词为“震波、缺血性心脏病、血管新生、细胞因子、干细胞”，共收集到文献740篇，其中有英文文献468篇，中文文献272篇。

1.2 入选标准

*纳入标准*：①有关体外震波促进血管新生的研究。②有关血管新生分子机制的研究。③同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

*排除标准*：重复性和陈旧性文献。

1.3 文献选择 计算机初检到的中英文共740篇文献，阅读标题和摘要进行初筛，排除重复性、陈旧性和研究目的与本文无关的文献689篇，保留其中的51篇归纳总结，其中英文文献46篇，中文文献5篇。

## 2 结果 Results

2.1 ESWT作用机制 体外震波是一特殊的声波，它是以无创的定位并聚焦于患者体内的缺血区域。冲击波由电液效应产生，通过水囊内液体为媒介，并经过透镜的聚焦作用形成足够强度冲击波于靶点区域。ESWT的声波能量仅为体外震波碎石能量的1/10，且在组织中几乎无衰减，穿透力强，切应力小，聚焦的靶点是经机载实时超声探头定位的缺血心肌。震波是具有宽频范围的单一脉冲波(1-20 MHz)，上升速度快，持续约30 ns正压波后出现一次压力为-10 MPa的低张力波，当正压波和低张力波经过细胞与体液界面时，将会发生反射和折射，形成剪切力和空穴效应，目前认为超声震波产生的机械效应和温热效应可促发一些继发效应，引起一些物理化学反应：①超声波可以提高生物膜通透性，促进物质弥散，加速代谢，营养组

织。②超声波作用于液体时产生微泡，形成空化作用，空化形成后通过保持单向振动或继发膨胀导致细胞功能改变，使成纤维细胞激活，蛋白和胶原增加，血管通透性增加，血管形成加速。③超声还具有聚合小分子和解聚大分子的作用，激活水解酶和原酶。④改变组织pH值，改变细胞微环境，影响局部血流量，抑制炎症的发生，促使白细胞移动，上调血管生成因子的表达。

2.2 ESWT促进冠心病动物模型血管新生 2004年Nishida等[5]在猪的左冠状动脉回旋支放置缩窄环制作成缺血性心肌病模型。4周后16头猪中有8头接受了ESWT(每周3次，200击/点，共9点，能量为0.09 mJ/mm$^2$)，另8只作为对照组未行治疗。治疗4周行冠状动脉造影侧支循环评分发现治疗组比对照组侧支血管数量显著增加($P$ < 0.05)，因子Ⅷ着色法测定治疗组和对照组缺血区心内膜和心外膜的毛细血管密度，分别为(1 280±45)/mm$^2$ *vs*. (840±26)/mm$^2$ ($P$ < 0.05)和(1 200±22)/mm$^2$ *vs*. (820± 30)/mm$^2$ ($P$ < 0.05)，表明震波治疗增加侧支血管的建立，提高缺血性心肌病动物模型缺血心肌组织的毛细血管密度。

2007年Uwatoku等[6]结扎猪左回旋支，建立急性心肌梗死模型，早期(3 d后)ESWT治疗，能量为0.09 mJ/mm$^2$，200击/点，同时设立对照组。结果显示早期治疗组边缘区毛细血管密度由(938±34)/mm$^2$增加到(1 348±15)/mm$^2$，提示ESWT在急性心肌梗死早期能够增加边缘区血流灌注和毛细血管密度，见**图2**。

2010年Ito等[7]为观察ESWT对心肌缺血再灌注损伤的影响，对实验猪进行缺血再灌注处理，先用球囊封堵左前降支90 min，经冠脉造影证实相关心肌急性缺血后，球囊放气行再灌注治疗。然后随机分成两组，实验组给予震波(能量为0.09 mJ/mm$^2$，200击/点，共9点)干预，对照组不做任何处理，4周后随访。结果显示，实验组和对照组毛细血管密度分别为(1.560±60)/mm$^2$，(1.233±31) /mm$^2$($P$ < 0.001)，证实ESWT也能提高心肌缺血再灌注治疗的毛细血管密度，缓解缺血再灌注带来的损伤。

2010年陶四明等[8]将25只实验猪随机分为心脏震波治疗组，对照组和假手术组。心脏震波治疗组和对照组均建立急性心肌梗死模型，建模成功后震波治疗组接受3次ESWT治疗(0.09 mJ/mm，每点治疗200击，共9点)，对照组建模成功后给予相同操作，但不施以震波及能量。假手术组不建模，震波治疗方法同对照组。1个月后用免疫组织化学Ⅷ因子染色显示震波治疗组动物心肌梗死区毛细血管密度明显高于对照组及假手术组，差异有显著性意义($P$ < 0.05)，又一次证明ESWT能促进缺血心肌组织血管新生。

2.3 ESWT在促进心肌血管新生中的作用

2.3.1 ESWT促进干细胞功能 干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的细胞，在修复不可逆的心肌损伤过程中有关键作用，在体内移植干细胞到心肌梗死区，结果发现缺血心肌组织有新的血管内皮细胞和微血管的形成[9-11]。干细胞有着巨大的医学应用前景，有可能作为“种子细胞”用于细胞替代疗法，但是因为费用昂贵、难度大、免疫原性大等使之很难推广。ESWT能在体外动员干细胞迁移、归巢到受损心肌缺血组织，增殖并分化为血管内皮细胞，避免了干细胞移植的局限性，参与促进新生血管的形成。

Yip等[12]用震波干预从Sprague-Dawley大鼠中提取的骨髓源性单核细胞，发现在能量为0.09 mJ/mm$^2$，280次震波下，同其他能量级以及对照组相比，能显著增加血管内皮生长因子的水平，此外还能增加新生CD31(一种血管内皮细胞表型)阳性细胞的数目，证明震波不仅能促进骨髓源性单核细胞表达血管内皮生长因子，还能促进骨髓源性单核细胞分化为血管内皮细胞。

间充质细胞是来源于中胚层的具有高度自我更新能力和多向分化潜能的成体干细胞，广泛存在于全身结缔组织和器官间质中，以骨髓组织中含量最为丰富，能定向分化为血管内皮细胞[13-14]。Suhr等[15]用聚焦体外震波干预人骨髓间充质干细胞，发现聚焦体外震波0.2 mJ/mm$^2$能提高人骨髓间充质干细胞的增殖率和迁移能力($P$ < 0.05)，同时减少凋亡的发生($P$ < 0.05)，聚焦震波作用下定向应力纤维的形成导致肌动蛋白细胞骨架重建，进而增强人骨髓间充质干细胞的迁移能力，0.2 mJ/mm$^2$为聚焦体外震波保持人骨髓间充质干细胞分化潜力的最佳能量。Zhao等[16]用低能量体外震波干预体外培养骨髓间充质干细胞，没有接受体外震波的骨髓间充质干细胞作为对照组。结果发现震波组血管内皮生长因子和CXCL5的分泌高于对照组，蛋白印迹法检测震波组骨髓间充质干细胞增殖细胞核抗原Ki67(细胞分裂的标志)的表达也高于对照组($P$ < 0.01)，震波组还发现了血管内皮管样结构的形成，研究结果表明体外震波加强了骨髓间充质干细胞的分泌活动和增殖，促进了血管内皮的生成。

内皮祖细胞是一种中间类型的干细胞，是血管内皮细胞的前体细胞，在特定条件下能增殖分化为血管内皮细胞，参与管腔形成[17-18]。同时内皮祖细胞能够分泌多种血管生长因子参与血管形成，有研究发现内皮祖细胞VEGF-A，VEGF-B，SDF-1，IGF-1 mRNA表达高于人脐静脉内皮细胞和人微血管内皮细胞[19]，促进了内皮细胞和心脏原住干细胞c-kit(+)的迁移，参与血管形成和心肌再生。国内蔡红雁等[20]从冠心病患者外周血获取单个核细胞并给以震波处理，结果显示，震波治疗组患者外周血内皮祖细胞数量、形成细胞集落数较对照组明显增多($P$ < 0.05)，提示体外震波治疗对冠心病患者外周血内皮祖细胞增殖及向内皮细胞系分化有显著促进作用。蔡红雁等[21]的另一课题研究发现随着血管内皮生长因子的

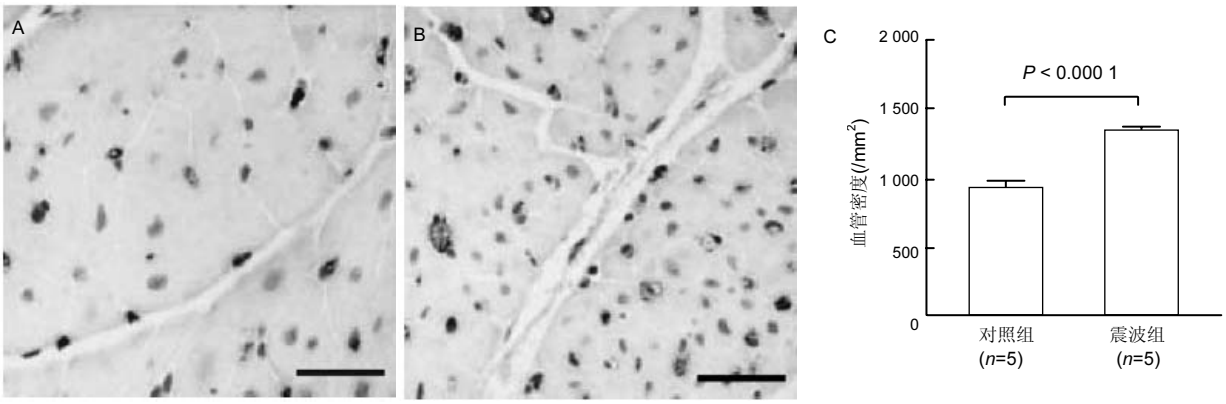


**图 2　体外震波治疗 4 周后心肌梗死边缘区毛细血管密度(免疫组织化学Ⅷ因子染色，×400)[6]**

图注：图中 A 为对照组；B 为震波组；C 为两组统计学比较显示震波治疗组血管密度明显高于对照组($P$ < 0.000 1)。

增加，内皮祖细胞克隆形成单位(EPC-CFU)集落数有增加趋势，分析促进血管内皮生长因子分泌增加可能是导致血循环中内皮祖细胞增多的原因，为进一步研究ESWT治疗缺血性心脏病的可行性和安全性提供了依据。

2.3.2　提高促血管新生的生长因子表达　血管内皮生长因子是惟一一种高度特异作用于血管内皮的细胞因子，是高度保守的同源二聚体糖蛋白，通过3种酪氨酸激酶受体，即受体1(Flt-1)、受体2(KDR/Flk-1)和受体3(Flk-4)，高效、特异地作用于血管内皮细胞，促使血管内膜再生及血管通透性增加[22]。血管内皮生长因子能促进内皮细胞分裂、增殖、迁移、趋化，通过促进单核巨噬细胞迁移，进而分泌多种血管生长因子，间接促进血管新生，还能动员骨髓中的内皮祖细胞进入外周循环，并定位到缺血组织，在原位分化形成成熟的内皮细胞，从而形成新的血管[23-26]，国外已有研究体外震波对体外培养的人脐静脉内皮细胞血管生成因子表达的影响，发现震波能显著上调血管内皮生长因子mRNA及受体Flt的表达[5,27-28]，为ESWT促进血管新生提供一种理论依据。

碱性成纤维细胞生长因子有极强的有丝分裂原活性，是一种血管再生因子，能影响中胚层、神经外胚层和外胚层来源的细胞生长和分化，促进血管内皮细胞增殖和分化，刺激血管内皮细胞迁移和趋化，有明显促进新血管生成作用，参与了新生血管形成过程。Schumacher等[29]在心肌缺血区采用碱性成纤维细胞生长因子直接注射法治疗20例冠心病患者，治疗12周后，在注射点周围有毛细血管形成，预示碱性成纤维细胞生长因子可用于心肌组织的血管形成和建立侧支循环。孙帅等[30]将体外震波用于猪急性心肌梗死模型，荧光定量PCR法测定不同部位心肌组织中碱性成纤维细胞生长因子的表达情况，发现实验组梗死区碱性成纤维细胞生长因子表达明显高于对照组($P$ < 0.01)，表明体外震波对梗死边缘区心肌组织中碱性成纤维细胞生长因子的表达起促进作用，有利于边缘区血管形成和侧支循环的建立。

2.3.3　促进趋化因子SDF-1趋化功能　基质细胞衍生因子1(Stromal cell-derived factor-1，SDF-1)首先在小鼠骨髓基质细胞分泌的细胞因子中被发现，属于趋化因子CXC亚家族。CXCR4属于CXCR类趋化因子受体，是趋化因子SDF-1的特异性受体，SDF-1/CXCR4系统对具有分化潜力的前体细胞的动员、迁移和归巢，促进血管生成方面起着重要的作用[31-32]。ESWT通过引起SDF-1/CXCR4的高表达，从而动员血管内皮前体细胞迁移到心肌受损组织增殖分化为内皮细胞，引起血管新生。Aicher等[33]对慢性缺血动物模型研究发现，低能震波能够上调SDF-1 mRNA转录活性及血管内皮生长因子阳性的内皮细胞数量，显著增加了内皮前体细胞的归巢过程。Fu等[34]将12只小型猪的冠状动脉左前降支放入缩窄器造成左心室心肌缺血模型，并将其分为2组，一组接受ESWT治疗，能量为0.09 mJ/mm$^2$，800击/点，另一组不治疗，结果发现震波组CXCR4和SDF-1a mRNA表达均高于非震波组($P$ < 0.05)。IHF染色发现震波组血管内皮细胞的特异性标志vWF，CD31阳性细胞SDF-1a/CXCR4的表达也显著升高，表明ESWT通过引起SDF-1a/CXCR4的高表达动员血管内皮前体细胞增殖分化为内皮细胞，促进血管新生。

2.3.4　抑制炎症、氧化应激和凋亡　一氧化氮是炎性反应的早期参与者，由内皮型一氧化氮合成酶催化生成的一氧化氮在调节血管功能，抑制心室重构及促进血管再生、侧支循环建立等方面具有重要作用[35-38]。Gotte等[39]已经在体外成功运用高能量震波(0.89 mJ/mm$^2$，10 000点击数)介导溶液中的左旋精氨酸与$H_2O_2$通过非酶催化的方法迅速生成一氧化氮。Mariotto等[40-41]研究发现体外震波作用于人体脐静脉内皮细胞能增加内皮型一氧化氮合酶的活性进一步促进一氧化氮的合成。如果炎症

反应早期一氧化氮下降过快，一氧化氮水平低于对NF-κB的抑制作用，将激活多种炎症反应，造成细胞和组织损伤。NF-κB为一个转录因子蛋白家族，炎症反应各阶段的许多分子都受NF-κB的调控，该研究从基因调控深度研究表明ESWT具有抗炎效应可能是通过增强内皮型一氧化氮合成酶的活性，使一氧化氮保持在适当水平以对抗炎症因子激活NF-κB及其相关炎症基因的表达，从而控制炎症反应的发生，为组织的修复创造有利微环境。Ciampa等[42]的体外实验也证实了ESWT抗炎效应的这一机制。国内孙帅等[30]在动物实验也证明了ESWT能提高血清内皮型一氧化氮合成酶表达，而未治疗组血清内皮型一氧化氮合成酶含量呈下降趋势。

Sheu等[43]在超声震波和多能骨髓细胞联合对兔心梗模型治疗时发现，震波治疗明显增加内皮型一氧化氮合酶mRNA表达，Cx43和细胞色素C(线粒体能量支持和储备的指标)蛋白的表达，同时，减少内皮素1和基质金属蛋白酶9 mRNA的表达和线粒体氧化应激，且未明显增加纤维化区域。同年，Fu等[34]实验也发现非震波组较震波组，线粒体氧化应激的蛋白表达明显增加，无论在线粒体内，还是胞浆中，震波组和正常细胞的细胞色素C表达都是很接近；而非震波组则明显减低，表明ESWT可能在线粒体转运孔道及通透功能改善的同时，减低氧化应激的损伤。同时Fu的研究还发现ESWT能明显减少凋亡基因Bax和caspase3 mRNA表达，而明显增加Bcl-2等抗凋亡基因的表达($P < 0.01$)，有理由认为ESWT可抑制细胞凋亡。

2.3.5 重调MMPs/TIMPs平衡以调控细胞外基质结构 基质金属蛋白酶是参与细胞外基质重构的酶家族，可特异地降解细胞外基质成分[44]。血管新生时，在基质金属蛋白酶和纤溶酶的蛋白水解作用下，细胞外基质发生结构变化或蛋白水解作用，使一些大分子中隐藏的片段或预存位点暴露，从而形成促血管新生因子，促进血管内皮细胞的黏附、迁移、存活，最后形成毛细血管管腔样结构，在血管新生的进行期调控血管新生，但基质金属蛋白酶也会促使产生内源性血管生长抑制因子，裂解某些胶原链和纤溶酶原，调节细胞受体信号来阻止血管新生[45-47]。金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)可调节基质金属蛋白酶的活性，通过与基质金属蛋白酶结合形成复合物，从而抑制有活性或无活性的基质金属蛋白酶，因此如何通过调节MMPs/ TIMPs的代谢平衡，继而引起细胞外基质改变来调控血管新生是非常有价值的研究方向。陶四明等[48]在实验动物心肌梗死发生的早期及时进行体外心脏震波治疗干预，较对照组相比，震波治疗干预动物局部心肌血管内皮生长因子mRNA表达水平上调，新生血管内皮细胞增多，基质金属蛋白酶mRNA表达水平下调，TIMP1 mRNA水平升高，心室重塑指标改善。综合分析这些指标认为ESWT重调MMPs/TIMP代谢平衡，改善左心室重塑，上调促血管新生因子表达水平并促进急性缺血区血管新生，重建局部心肌微循环。从中可以看出ESWT具有调节MMPs/TIMPs代谢平衡的作用，但其详细机制仍需进一步研究。

## 3 结论 Conclusion

ESWT作为一种新的促进缺血心肌组织血管新生的方法，其作用主要表现在：动员干细胞增殖、分化为血管内皮细胞，提高血管生长因子表达，引起血管外基质结构改变，抑制缺血区局部炎症、氧化应激和凋亡，为血管新生创造一个有利的微环境网状系统，促进缺血心肌血管新生。ESWT有别于内科药物治疗、经皮冠状动脉介入治疗及冠状动脉旁路移植术，具有安全、无创、经济、方便的优势，甚至避免了干细胞移植的局限性，能促进缺血心肌血管新生，从而改善心肌功能。近来，临床随机对照研究证实ESWT能明显改善冠心病患者CCS心绞痛分级、硝酸甘油类用量、6 min步行距离，提高左心室射血分数、最大运动耐量和耐氧峰值，极大改善生活质量指标，无疼痛、心律失常、心肌酶学异常等不良反应[49-50]，ESWT为冠心病患者带来一种新的治疗选择，具有很好的运用前景。另外，有研究对心肌梗死后慢性心衰患者使用ESWT联合冠脉内骨髓源性单核细胞输注，能明显改善4个月后患者的左室射血分数，且主要不良心血管事件的发生率也降低[51]，可以看出，ESWT与干细胞相结合运用于心血管疾病也将会是一个极具吸引力的领域。但仍存在一些问题，比如：①ESWT促进血管新生的详细机制仍不太清楚，需有待进一步研究。②缺乏临床大规模随机对照试验等循证医学证据，使其临床推广运用受限。③ESWT治疗后的随访时间不够长，其长期的疗效和不良反应仍不清楚。④最佳能量的击点数和疗程仍待研究。相信随着研究的深入，将ESWT作用于心肌缺血组织并结合干细胞治疗，从而改善心肌缺血，提高心肌功能，有着广阔的运用前景。

*致谢*：感谢每位作者的参与和帮助，感谢国家自然基金和省科技基金的支持。

*作者贡献*：第一作者构思设计，并解析相关数据，其他作者参与审校。

*利益冲突*：所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

*伦理问题*：没有与相关伦理道德冲突的内容。

*文章查重*：文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

*文章外审*：本刊实行双盲外审制度，文章经国内小同行外审专家审核，符合本刊发稿宗旨。

*学术术语*：血管新生的定义和机制是什么？血管新生是指机体生长发育过程中或创伤修复、缺血缺氧和炎症等情况

下，原有微血管内皮细胞经过生芽、迁移、增殖与基质重塑等形成新毛细血管的过程。血管新生过程中需要血管再生因子、趋化因子参与血管内皮细胞的增殖和迁移以及基质金属酶引起的血管外基质结构改变，同时骨髓源性干细胞也发挥重要作用，在缺血部位增殖分化为血管内皮细胞而促进血管的新生。寻求能促进血管再生因子、活性分子和酶的表达，能促进内源性干细胞增殖、分化的方法就能间接促进了血管新生。

*作者声明*：文章第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁，可接受核查。

*文章版权*：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

## 4 参考文献 References

[1] Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. Coron Artery Dis. 2006;17(1):63-70.

[2] Wang Y, Guo T, Cai HY, et al. Cardiac shock wave therapy reduces angina and improves myocardial function in patients with refractory coronary artery disease. Clin Cardiol. 2010;33 (11):693-699.

[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. Heart Vessels. 2013;28(3): 284-291.

[4] Lorier G, Touriño C, Kalil RA. Coronary angiogenesis as an endogenous response to myocardial ischemia in adults. Arq Bras Cardiol. 2011;97(6):e140-148.

[5] Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. Circulation. 2004;110 (19):3055-3061.

[6] Uwatoku T, Ito K, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. Coron Artery Dis. 2007;18(5): 397-404.

[7] Ito Y, Ito K, Shiroto T, et al. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. Coron Artery Dis. 2010;21(5):304-311.

[8] 陶四明,郭涛,王钰,等.低能量体外心脏震波对急性心肌梗死后心肌基质金属蛋白酶系统及缺血心肌毛细血管密度的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(37):6979-6984.

[9] Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. J Clin Invest. 2001;107(11):1395-1402.

[10] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature. 2001;410(6829): 701-705.

[11] Bel A, Messas E, Agbulut O, et al. Transplantation of autologous fresh bone marrow into infarcted myocardium: a word of caution. Circulation. 2003;108 Suppl 1:II247-252.

[12] Yip HK, Chang LT, Sun CK, et al. Shock wave therapy applied to rat bone marrow-derived mononuclear cells enhances formation of cells stained positive for CD31 and vascular endothelial growth factor. Circ J. 2008;72(1): 150-156.

[13] Silva GV, Litovsky S, Assad JA, et al. Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a canine chronic ischemia model. Circulation. 2005;111(2):150-156.

[14] Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Mesenchymal stem cells and the artery wall. Circ Res. 2004;95(7):671-676.

[15] Suhr F, Delhasse Y, Bungartz G, et al. Cell biological effects of mechanical stimulations generated by focused extracorporeal shock wave applications on cultured human bone marrow stromal cells. Stem Cell Res. 2013;11(2): 951-964.

[16] Zhao Y, Wang J, Wang M, et al. Activation of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells-a new mechanism of defocused low-energy shock wave in regenerative medicine. Cytotherapy. 2013;15(12):1449- 1457.

[17] Zeoli A, Dentelli P, Brizzi MF. Endothelial progenitor cells and their potential clinical implication in cardiovascular disorders. J Endocrinol Invest. 2009;32(4):370-382.

[18] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science. 1997; 275(5302):964-967.

[19] Urbich C, Aicher A, Heeschen C, et al. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. J Mol Cell Cardiol. 2005;39(5):733-742.

[20] 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): 9249-9252.

[21] 蔡红雁,王钰,郭涛,等.体外心脏震波冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血循环中内皮祖细胞及血管内皮生长因子的变化[J].中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(36):6755-6758.

[22] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9(6):669-676.

[23] Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. Circulation. 2001;104(9):1046-1052.

[24] Lee SH, Wolf PL, Escudero R, et al. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction. N Engl J Med. 2000;342(9):626-633.

[25] Grunewald M, Avraham I, Dor Y, et al. VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells. Cell. 2006;124(1):175-189.

[26] Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. EMBO J. 1999;18(14):3964-3972.

[27] Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. Tohoku J Exp Med. 2009;219(1):1-9.

[28] Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. Am J Cardiovasc Drugs. 2011;11(5):295-302.

[29] Schumacher B, Pecher P, von Specht BU, et al. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: first clinical results of a new treatment of coronary heart disease. Circulation. 1998;97(7):645-650.
[30] 孙帅，郭涛. 体外心脏震波治疗对猪急性心肌梗死后内皮型一氧化氮合酶及碱性成纤维细胞生长因子表达的影响[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(9):769-772.
[31] Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. Circulation. 2003;107(9):1322-1328.
[32] De Falco E, Porcelli D, Torella AR, et al. SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia-induced recruitment of bone marrow progenitor cells. Blood. 2004;104(12): 3472-3482.
[33] Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, et al. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. Circulation. 2006;114(25):2823-2830.
[34] Fu M, Sun CK, Lin YC, et al. Extracorporeal shock wave therapy reverses ischemia-related left ventricular dysfunction and remodeling: molecular-cellular and functional assessment. PLoS One. 2011;6(9):e24342.
[35] Cooke GE, Doshi A, Binkley PF. Endothelial nitric oxide synthase gene: prospects for treatment of heart disease. Pharmacogenomics. 2007;8(12):1723-1734.
[36] Paulus WJ. The role of nitric oxide in the failing heart. Heart Fail Rev. 2001;6(2):105-118.
[37] Yetik-Anacak G, Catravas JD. Nitric oxide and the endothelium: history and impact on cardiovascular disease. Vascul Pharmacol. 2006;45(5):268-276.
[38] Smith RS Jr, Agata J, Xia CF, et al. Human endothelial nitric oxide synthase gene delivery protects against cardiac remodeling and reduces oxidative stress after myocardial infarction. Life Sci. 2005;76(21):2457-2471.
[39] Gotte G, Amelio E, Russo S, et al. Short-time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock waves treatment. FEBS Lett. 2002;520(1-3): 153-155.
[40] Mariotto S, Cavalieri E, Amelio E, et al. Extracorporeal shock waves: from lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production. Nitric Oxide. 2005;12(2):89-96.
[41] Mariotto S, de Prati AC, Cavalieri E, et al. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. Curr Med Chem. 2009;16(19):2366-2372.
[42] Ciampa AR, de Prati AC, Amelio E, et al. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves. FEBS Lett. 2005;579(30):6839-6845.
[43] Sheu JJ, Sun CK, Chang LT, et al. Shock wave-pretreated bone marrow cells further improve left ventricular function after myocardial infarction in rabbits. Ann Vasc Surg. 2010; 24(6):809-821.
[44] Thomas CV, Coker ML, Zellner JL, et al. Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy. Circulation. 1998;97(17):1708-1715.
[45] Neve A, Cantatore FP, Maruotti N, et al. Extracellular matrix modulates angiogenesis in physiological and pathological conditions. Biomed Res Int. 2014;2014:756078.
[46] Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. J Cell Mol Med. 2005;9(2):267-285.
[47] Pepper MS. Extracellular proteolysis and angiogenesis. Thromb Haemost. 2001;86(1):346-355.
[48] 陶四明,郭涛,王钰,等.低能量体外心脏震波对急性心肌梗死后心肌基质金属蛋白酶系统及缺血心肌毛细血管密度的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(37):6979-6984.
[49] Schmid JP, Capoferri M, Wahl A, et al. Cardiac shock wave therapy for chronic refractory angina pectoris. A prospective placebo-controlled randomized trial. Cardiovasc Ther. 2013; 31(3):e1-6.
[50] Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, et al. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. Circ J. 2010;74(3):589-591.
[51] Assmus B, Walter DH, Seeger FH, et al. Effect of shock wave-facilitated intracoronary cell therapy on LVEF in patients with chronic heart failure: the CELLWAVE randomized clinical trial. JAMA. 2013;309(15):1622-1631.