

· 基础研究 ·

心肌周缺血频率对兔冠状动脉侧支循环生成的影响

王元会 励建安 顾劲扬 金挺剑 王骏

【摘要】目的 观察不同的心肌周缺血频率对新西兰兔冠状动脉侧支生成影响。**方法** 健康成年新西兰兔 32 只,体重 2.0~2.5 kg。于兔冠状动脉左室支安装气囊梗阻器,制作间断性心肌缺血模型,缺血负荷为 2 min/h,2 次/d,每次缺血 2 min 后恢复血供,隔 58 min 后行第二次缺血刺激,共 4 周。根据不同周缺血天数将实验动物随机分为假手术组和 3 d/周、5 d/周及 7 d/周缺血组。采用微球技术检测各组缺血和非缺血区心肌冠状动脉侧支循环血流(CCBF)变化,采用苏木素-伊红染色观察各组缺血区侧支循环的形态学改变,于术前和缺血刺激前、后 24 h 进行血清肌钙蛋白的检测。**结果** 3 d/周、5 d/周及 7 d/周的缺血刺激均可引起缺血区 CCBF 和毛细血管密度显著增加,组间比较,差异无统计学意义。缺血刺激后 24 h,血清肌钙蛋白无明显升高。**结论** 每周 3 d、5 d 或 7 d,共 4 周的心肌缺血刺激均可显著促进心肌缺血区侧支生成,且不损伤心肌;高于每周 3 d 的缺血频率不一定能进一步促进侧支的生成。

【关键词】 心肌缺血; 侧支循环; 微球

Effects of the frequency of myocardial ischemia on the formation of coronary collateral circulation in rabbits WANG Yuan-hui*, LI Jian-an, GU Jin-yang, JIN Ting-jian, WANG Jun. * Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】Objective To investigate the effects of the frequency of myocardial ischemia (MI) on the formation of coronary collateral circulation (FCCC) in New Zealand rabbits. **Methods** Intermittent myocardial ischemia models were established by installing a balloon occluder (2 min/h, twice/d, for 4 w) on the left ventricular branch (LVB) of coronary artery with 32 New Zealand rabbits, divided into a sham-operated group and three ischemic groups (3, 5 and 7 d/w ischemic stimulation). The morphological changes of MI were observed by using of HE dyeing, while coronary collateral blood flow (CCBF) was measured with microsphere methods, as well as cardiac troponin I (cTnI) was detected pre- and 24 h post ischemic stimulation. **Results** Compared with those in the sham-operated group, CCBF and capillary density were significantly increased in three ischemic groups. There were no difference among ischemic subgroups, and cTnI was unchanged 24 h post ischemic stimulation in all subjects. **Conclusion** MI with the frequency of 3, 5 and 7 d a week (for 4 w) could promote FCCC without obvious myocardial damage. Ischemic stimulation more than 3 d a week might have no extra effects on FCCC.

【Key words】 Myocardial ischemia; Collateral circulation; Microspheres

近年来的研究表明,心肌缺血可以促进冠状动脉侧支循环生成^[1],无心肌缺血者不形成侧支循环^[2],而且冠心病患者临床表现和预后的差异与冠状动脉侧支循环有很大的关系^[3]。因此,对侧支循环生成的研究已经成为热点。

研究表明,运动可能诱发心肌缺血,从而促进冠状动脉侧支循环生成^[4],有利于实现冠心病康复的生物搭桥。缺血可促进侧支生成,但是过分缺血可导致不可逆的肌肉损害,因此必须确定适量的缺血负荷,在发挥缺血代偿的积极作用的同时避免造成组织损伤。本课题

组的前期研究发现,新西兰兔冠状动脉固有侧支循环的最大开放需要的最小缺血负荷为 2 min,缺血时间进一步增加并不能提高侧支开放程度和持续时间^[5];2 min/h,2 次/d 的日缺血负荷能显著促进冠状动脉侧支循环血流(coronary collateral blood flow,CCBF)增加,而更高的日缺血负荷并不能使 CCBF 进一步增加^[6]。但目前尚不明确周缺血负荷(每周缺血刺激天数或频率与日缺血负荷的总和)与侧支循环生成的关系。

本实验旨在观察在既定日缺血负荷的前提下,周缺血负荷对冠状动脉侧支循环生成的影响及其规律,为进一步研究安全的运动治疗方案提供基础。

材料与方法

一、实验动物

健康成年新西兰兔 32 只,体重为 2.0~2.5 kg,由

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30370687)

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院康复医学科(王元会、励建安、顾劲扬);浙江省人民医院康复医学科(金挺剑);无锡手外科医院康复医学科(王骏)

通讯作者:励建安

江苏省农业科学院畜牧兽医研究所提供, 许可证号 SCXK(苏)2002-0025。

二、微球

微球(microsphere, 美国产)是直径为 15 μm 的塑料微粒体, 以多种颜色标记。我们采用生理盐水混悬液制剂, 每毫升含微球 3×10^6 粒。充分混匀微球混悬液后经左心房注入心脏, 随血液经左心房和左心室, 与血液均匀混合后进入体循环。因微球直径稍大于红细胞而无类似红细胞的变形特性, 1 次循环后即滞留于体循环毛细血管网中。检测局部组织微球数量可代表注射即刻局部组织血流量; 不同时间点注入不同颜色的微球, 可分析血流量的变化情况。

三、气囊梗阻器及电极的制作

参照王骏等^[7]的方法制作气囊梗阻器。将一根长约 30 cm 的医用塑料软管(外径 2.0 mm, 内径 1.6 mm)一端打结封闭, 伸入沸水中约 1 cm, 同时于另一端充气, 使伸入沸水中的管腔膨大成大小适度的气囊。用 502 胶水将一对长约 1 mm 的上述医用塑料软管环固定于气囊两侧。

四肢电极采用 4 种绝缘层颜色不同的细电线制作。在造模手术时将末端裸露的导电铜丝弯曲成圈状, 直径约 0.5 cm, 固定于兔四肢皮下筋膜处。另一端于兔项背部皮下穿出并固定后与心电图机相连。

四、可控性心肌缺血动物模型的制作

参照王骏等^[7]所介绍的方法, 假手术组和缺血组的手术方法均相同。所需手术器械、敷料等均灭菌消毒。沿兔耳缘静脉推注 3% 戊巴比妥钠(30 mg/kg 体重)麻醉新西兰兔。兔取俯卧位, 固定四肢于操作台上, 在四肢前臂近肘关节处作 1 cm 长切口, 钝性分离皮肤和皮下筋膜, 电极的圆形端与皮下筋膜缝合, 另一端通过皮下引至项背部两肩胛骨间, 穿出皮下并固定。各肢体导联与相应电极相接后记录心电图(I、II、III、aVR、aVL 和 aVF), 确定电极安装的效果。

随后, 兔换为仰卧位, 四肢固定于操作台上, 在胸骨左侧第 5 肋间作一长约 5 cm 的切口, 剪开心包, 暴露心脏。确定冠状动脉左室支(left ventricular branch, LVB), 在左心耳下缘 5~10 mm 处用单股聚丙烯带针缝合线(5-0 号)钩绕 LVB, 将气囊梗阻器用缝合线捆绑固定。捆绑松紧度以充气时丝线以下动脉支配区心肌缺血, 抽气后心肌实现再灌注为准。将气囊导管固定于胸壁上。于心包剪开后即刻和气囊充气 2 min 即刻向左心耳内分别注射白色和曙红色微球。以生理盐水冲洗胸腔, 逐层关胸, 抽出胸腔内气体, 使肺复张。将气囊导管从皮下引至项背部两肩胛骨间, 穿出皮下并固定。待兔复苏后送回笼。

术后兔肌注长效青霉素, 40 万 U/次, 1 次/2 周。

五、缺血和再灌注的判断

气囊梗阻器充气时, 丝线以下动脉内血流消失, 供血范围内心肌紫绀, 心电图 II 导联显示 ST 段抬高为缺血成功; 抽气后动脉内血流恢复, 发绀区变红, 2 min 后心电图 II 导联 ST 段恢复正常为再灌注成功标志。

六、缺血刺激方案

兔手术后休息 7 d, 待伤口基本愈合、饮食基本恢复正常后开始间断性缺血刺激, 心电图监测心肌缺血效果。各肢体导联与相应电极相接, 于体外向植入的气囊充气, 充气量以心电图 II 导联出现 ST 段抬高为准, 每周监测 1~2 次。缺血负荷为 2 min/h, 2 次/d, 每次缺血 2 min 后恢复血供, 隔 58 min 后行第二次缺血刺激。每周缺血频率为 3 d(每周一、三、五)、5 d(每周一至五)和 7 d(每周 7 天), 缺血时间为 4 周。

七、排除标准

有下列情况之一者排除: (1) 术中气囊安装完成后, 充气时既无心电图改变, 又无心肌发绀; (2) 术后给予缺血刺激无心电图改变; (3) 缺血刺激结束 30 min 后心电图改变仍不能恢复正常; (4) 非心脏损伤而死亡。

八、实验分组

实验用兔 32 只。因制作动物模型手术操作不熟练, 兔过量麻醉意外死亡 1 只; 因对侧胸膜不慎刺穿致气胸死亡 1 只。根据排除标准, 气囊充气缺血刺激无效的 2 只兔均排除(可能因充气后气囊移位, 未压迫 LVB 而不能致心肌缺血), 余 28 只随机入组, 分为假手术组 7 只和缺血组 21 只, 缺血组又按每周缺血刺激频率随机分为 3 d/周组(8 只)、5 d/周组(7 只)和 7 d/周组(6 只)。假手术组除不进行缺血刺激外, 其余操作(如造模方法、喂养等)同缺血组。入组动物在实验过程中无死亡。

九、标本的采集

分别于新西兰兔手术造模前和首次缺血刺激前、后 24 h, 于兔耳缘静脉取血 2 ml, 注入 4 ml 的分离胶促凝管中, 静置 15 min 后以 3 000 转/min 离心 15 min, 离心半径为 5 cm, 取血清液氮保存后送检。

实验终点时, 即缺血刺激开始后第 29 天清晨, 动物于安静状态下麻醉, 第 2 次开胸, 分别于气囊充气阻断血管前、阻断 2 min 即刻注射蓝色和黄色微球。心电图恢复正常后经兔耳缘静脉注射空气处死动物。立即取出心脏, 分离粘连组织, 肉眼大体观察 LVB 支配区有无心肌坏死灶。各组 LVB 阻断部位 2 mm 以下的支配区为缺血区, 右心室为非缺血区, 各取 1 块(约 0.5 g)作为微球分析用标本。左心室缺血区横切 1 块 2~3 mm 厚的心肌作为组织学检查标本, 放入 10% 中性甲醛液中固定 24 h 后以石蜡包埋。

十、局部心肌血流测定

标本置于 15 ml 聚丙烯离心管中,称标本净重并标记。于离心管中将标本剪碎,加入 1 mol/L 的 KOH 6 ml,盖紧,置于 60℃ 水浴箱中消化约 12 h,其间数次取出振荡 30 s 混匀后再放回。当离心管中仅管底沉积少许未被消化的组织残渣时取出,加 50℃ 蒸馏水至满刻度,盖紧,颠倒混匀后以 2 500 转/min 离心 15 min。吸除上层黄褐色液体至管内剩余约 1 ml 液体(下同)。加 10% TritonX-100 液 12 ml,混匀 30 s 后以 2 500 转/min 离心 5 min,离心半径为 11 cm,吸除上层液体。加 0.2% 盐酸乙醇 12 ml,混匀、离心、吸除上层液体。加无水乙醇 12 ml,混匀、离心、吸除上层液体。去盖后于室内自然风干,加入 150 μ l 光谱纯级二甲基甲酰胺,混匀 2 min 以充分萃取微球上染料,然后以 2 500 转/min 离心 5 min,离心半径为 11 cm,吸取上层染液 100 μ l,加入 100 μ l 石英比色皿中。在各种颜色的相应波长下用分光光度计(Ultrospec 2000 型,Pharmacia Biotech 公司,美国)检测,吸光度值经标准方程转化为微球数(个/g 心肌),代表微球注射时局部心肌的血流量。

十一、组织学检测

缺血区心肌标本常规石蜡包埋、切片、苏木素-伊红染色(H-E 染色)。镜下观察有无心肌坏死及血管栓塞;每张切片于高倍镜下($\times 400$)随机选 5 个视野进行毛细血管计数,取平均值。毛细血管判断标准:以血管内皮细胞为标准,数个血管内皮细胞围成管腔或单细胞管腔均作为一根毛细血管计数。

十二、肌钙蛋白检测

采用酶联免疫吸附法,于南京医科大学第一附属医院心血管研究中心进行检测。

十三、统计学分析

采用 SPSS 11.5 统计软件,所有数据均经 SPSS 11.5 软件检验,呈正态分布且方差齐性。组内采用配对 t 检验,两组间采用成组资料 t 检验,多组间采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、心电图表现

缺血刺激 2 min 内 II 导联 ST 段明显抬高,变化幅度均 > 0.1 mV。缺血刺激结束后 2 min 心电图恢复正常。

二、局部心肌血流

表 1 显示不同时间点各组心肌缺血区和非缺血区的血流情况。各组缺血区 CCBF 基础值(即手术日阻断 LVB 时)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验终点取材阻断 LVB 时,各缺血组缺血区的 CCBF 均显著高于相应的基础值(即手术日阻断 LVB 时),亦显著高于假手术组取材日阻断 LVB 时的 CCBF(均 $P < 0.05$),但 3 个缺血组间 CCBF 比较,差异无统计学意

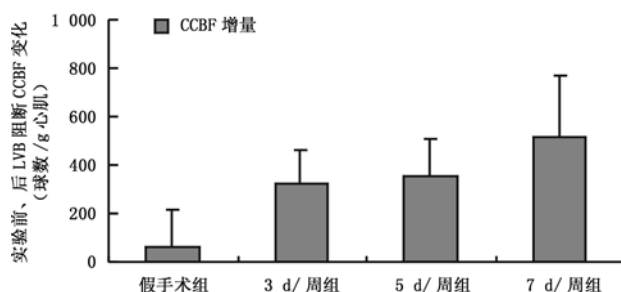
义($P > 0.05$)。假手术组 LVB 支配区 CCBF 实验终点与基础值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。非缺血区血流量各时间点组内或组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 不同周缺血负荷对局部心肌血流的影响
(球数/g 心肌, $\bar{x} \pm s$)

组 别	n	手术日		取材日		
		气囊安装前	阻断 LVB 时	气囊充气前	阻断 LVB 时	
假手术组	7	LVB 支配区	3 240 ± 354	771 ± 186	3 293 ± 392	834 ± 242
		非缺血区	3 206 ± 205	3 296 ± 237	3 234 ± 181	3 159 ± 273
3 d/周组	8	缺血区	3 150 ± 268	750 ± 111	3 247 ± 477	1 075 ± 131 * #
		非缺血区	3 285 ± 222	3 185 ± 295	3 279 ± 221	3 189 ± 153
5 d/周组	7	缺血区	3 023 ± 339	742 ± 101	3 193 ± 373	1 097 ± 142 * #
		非缺血区	3 104 ± 385	3 055 ± 276	3 146 ± 374	3 101 ± 280
7 d/周组	6	缺血区	3 119 ± 207	679 ± 121	3 068 ± 240	1 198 ± 347 * #
		非缺血区	3 099 ± 206	3 051 ± 290	3 009 ± 328	3 108 ± 244

注:组内与手术日阻断 LVB 时缺血区比较,* $P < 0.01$;与假手术组取材日阻断 LVB 时 LVB 支配区比较,** $P < 0.05$

图 1 表示各组实验前、后血管阻断时缺血区 CCBF 的增量(即新生侧支血流),反映不同周缺血负荷对 CCBF 的影响。各组实验 4 周后与实验前比较,假手术组 CCBF 仅少量增加,而 3 d/周、5 d/周和 7 d/周组 CCBF 大幅增加,增量显著高于假手术组($P < 0.01$)。各缺血组 CCBF 增量组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。



注:与假手术组比较,* $P < 0.01$

图 1 各组实验前、后阻断冠状动脉 LVB 时 CCBF 的变化

三、组织学检测

标本取材时肉眼可见 LVB 支配区心肌无坏死灶,与非缺血区心肌无明显差别。H-E 染色后于高倍镜下观察,各组均未见心肌变性坏死灶,未见血栓形成。各组实验终点 LVB 支配区毛细血管密度比较见表 2,各缺血组毛细血管密度明显高于假手术组($P < 0.01$),但各缺血组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

四、肌钙蛋白检测

术前免血清肌钙蛋白含量为 $(0.21 \pm 0.08) \mu\text{g/L}$;首次缺血刺激前为 $(0.25 \pm 0.09) \mu\text{g/L}$,首次缺血刺激后 24 h 为 $(0.29 \pm 0.11) \mu\text{g/L}$,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各组实验终点 LVB 支配区毛细血管密度比较
(根/高倍镜视野)

组 别	n	毛细血管数
假手术组	7	5.14 ± 0.90
3 d/周组	8	7.75 ± 0.89 *
5 d/周组	7	7.86 ± 1.95 *
7 d/周组	6	8.33 ± 1.03 *

注:与假手术组比较, * $P < 0.01$

讨 论

冠心病的康复运动训练是核心内容,其主要作用机制包括外周效应和中心效应。目前公认外周效应主要是通过促进肌肉血循环和提高氧的摄取及利用能力来提高运动能力;而运动训练的中心效应,即运动对心脏的直接效应尚未得到公认。中心效应是指运动促进冠状动脉侧支生成的作用,产生“血管生物搭桥”效应,因此可望从本质上改善心肌缺血。其临床意义与各种血管重建术相似。本课题组旨在探讨中心效应的分子生物学机制及运动与冠状动脉侧支生成的关系。

国内外的研究发现,冠状动脉狭窄的猪进行运动训练可促进侧支生成^[4,8],而无冠状动脉狭窄者的运动训练不能促进侧支生成^[2],提示运动可能通过缺血来促进侧支生成。明确缺血与侧支生成的关系,是验证冠心病运动训练中心效应的必要前提。目前,缺血促进侧支生成的具体机制尚未完全明了。已有研究显示,缺血时大量细胞因子和生长因子(如血管内皮细胞生长因子和成纤维细胞生长因子)参与侧支生成过程;缺氧、剪切力、血管内皮细胞生长因子和细胞外基质重建等因素在侧支生成中起着主要作用^[9,10]。缺血刺激固有侧支开放和动脉吻合支生成(即新生侧支)可增加缺血区的血流^[11]。

Mohri 等^[12]发现,在缺血总时间相同的前提下,2 min/次较 15 s/次的缺血刺激更能促进 CCBF 增加,提示不同的缺血负荷促进侧支生成的能力不同。本课题组的前期研究表明,2 min/h、2 次/d、7 d/周的缺血负荷能显著促进兔 CCBF 增加,且无心肌损伤^[6]。有研究显示,每周 5 d 的缺血负荷也能促进犬 CCBF 显著增加^[13]。Kersten 等^[14]发现,8 次/d 和 24 次/d 的间断心肌缺血组在缺血第 1 天均有轻微缺血再灌注损伤,但在缺血 24 h 后,8 次/d 组心肌收缩功能正常,而 24 次/d 组却出现持续的心肌收缩功能障碍;同时发现 24 次/d 的缺血频度对侧支生成的促进作用并不优于 8 次/d。在临床实践中,每天频繁运动的可操作性低,而且过于频繁的缺血刺激风险大,所以明确促进最大侧支生成的最小周缺血负荷有积极的临床意义。

Mills 等^[15]显示,缺血后 4~6 周侧支生长已趋于

稳定;本课题组的前期研究也表明,4 周时侧支血流已明显增加^[6],故我们采用 4 周为实验缺血总周期。

目前的研究中,体外可控性心肌缺血模型多选用大中型动物,便于安装气囊梗阻器,但大型动物费用较贵,且需气管插管以辅助呼吸,增加了手术创伤和危险。兔的费用低,其心肌类似于人,先天侧支不发达,而且 2 个胸膜腔独立,手术破坏单侧胸膜腔后仅靠对侧肺即可满足需氧量,故我们采用兔作为实验动物。Cohen 等^[16]建立兔可控性心肌缺血模型时,将气囊从血管下方心肌穿过,虽能有效地阻断冠状动脉分支血流,但对心肌损伤大。本课题组将气囊固定在兔冠状动脉 LVB 表面,成功地建立了兔体外可控性心肌缺血模型,并已证实其安全有效^[7]。本实验采用此方法造模,手术成功率高,气囊充气时心电图监测显示心肌缺血,入组后至实验结束时未发生动物死亡。

评价心肌侧支血流灌注的情况有多种方法。多普勒血流探测仪、心肌声学造影、磁共振成像等技术对心肌侧支循环的评价有局限性。多普勒血流探测仪探头多放置于主要的供血动脉或再生侧支的远端动脉,所测结果包括侧支血流和非侧支血流,而且未放置探针的血管也可能有重要侧支血流,导致侧支血流的高估或低估^[17]。心肌声学造影、磁共振成像适合侧支区域的定位或半定量评估,不适合定量,且价格昂贵。微球技术能准确地定量反映组织血流灌注情况,可动态反映血流量变化,也可用于多种实验干预下评估血流,评价客观、可靠,是目前国际上检测局部组织血流量的金标准。本课题组前期研究已多次采用微球技术来检测血流量,技术成熟,本研究同样采用微球技术来检测局部心肌血流的变化。

冠状动脉造影或于显微镜下检测毛细血管均可观察到侧支循环。但是造影不能检测到 $< 100 \mu\text{m}$ 的血管,会低估侧支循环的形成。高倍镜下毛细血管计数应用较普遍,能定量测定侧支毛细血管,还可重复计数。由于 H-E 染色镜下识别闭合毛细血管有一定困难,因此本研究将单个血管内皮细胞管腔也计数为一个毛细血管。免疫组织化学方法标识血管内皮细胞能清晰地检测出闭合和开放的毛细血管,精确度高,多年来广为应用^[17]。但是目前没有兔的单抗,预实验时采用抗人 CD31、CD34 和 VIII 因子免疫组化方法标记血管内皮细胞,结果不理想,最终放弃。

本研究结果显示,缺血后 24 h 外周血肌钙蛋白没有显著升高,且实验结束时缺血区心肌肉眼及 H-E 染色观察均未见明显心肌变性坏死和血栓形成,说明未造成心肌损伤,各周缺血负荷安全可行。

手术日血管阻断时的 CCBF 反映缺血时开放的固有侧支血流,而实验终点血管阻断时的 CCBF 反映固

有侧支和新增侧支血流,二者的差异表明缺血对侧支生成的直接影响。本研究发现,各缺血组实验终点安静状态下的血流与基础值(手术日)相似,但是在血管阻断条件下的 CCBF 和毛细血管数明显高于实验基础值($P < 0.01$),提示反复缺血刺激后,阻断相同的血管,心肌可以较好地通过侧支循环来改善缺血区心肌的血液供应。实验终点时,3 个缺血组血管阻断时的 CCBF 和毛细血管数显著高于假手术组,同时实验终点的 CCBF 与基础值之间的差值比较,也显著高于假手术组($P < 0.01$),从而可以排除单纯的生长发育对侧支循环的影响。

我们的研究结果显示,三种周缺血频率对促进侧支生成的作用无显著差异,意味着 2 min/h、2 次/d 和 3 d/周的缺血频率可能是促进冠状动脉侧支生成的最低周缺血负荷。缺血与侧支循环生成关系规律的明朗对探索运动促进侧支循环生成的特点和规律具有积极的意义。最低周缺血负荷的训练在保证训练效应的前提下,有利于提高训练的相对安全性,因此有更好的可操作性,为临床冠心病康复运动治疗方案的制定提供了一定的基础实验依据。当然最终的临床方案仍然有待进一步的临床研究来确定。

参 考 文 献

- 1 Koerselman J, De Jaegere PP, Verhaar MC, et al. Cardiac ischemic score determines the presence of coronary collateral circulation. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005, 19:283-289.
- 2 Cohen MV. Training in dogs with normal coronary arteries; lack of effect on collateral development. *Cardiovasc Res*, 1990, 24:121-128.
- 3 Lim M, Ziaee A, Kern MJ. Collateral vessel physiology and functional impact - in vivo assessment of collateral channels. *Coron Artery Dis*, 2004, 15:379-388.
- 4 黄澎, 励建安, 袁红洁, 等. 有氧运动训练对慢性冠状动脉狭窄后侧

- 枝循环生成的初步研究. *中国康复医学杂志*, 2002, 17:22-25.
- 5 王红星, 励建安, 路鹏, 等. 缺血负荷对家兔冠状动脉固有侧支循环开放的影响. *中国康复医学杂志*, 2003, 18:274-277.
 - 6 金挺剑, 励建安, 王骏, 等. 心肌缺血日负荷对冠状动脉侧支血流量的影响. *中国康复医学杂志*, 2005, 20:405-408.
 - 7 王骏, 金挺剑, 励建安. 兔可控性心肌缺血模型的建立. *中国康复医学杂志*, 2005, 20:327-328.
 - 8 Roth DM, White FC, Nichols ML, et al. Effect of long-term exercise on regional myocardial function and coronary collateral development after gradual coronary artery occlusion in pigs. *Circulation*, 1990, 82:1778-1789.
 - 9 Tayebjee MH, Lip GY, MacFadyen RJ. Collateralization and the response to obstruction of epicardial coronary arteries. *QJM*, 2004, 97:259-272.
 - 10 路鹏, 励建安, 刘元标, 等. 心肌短暂缺血后血管内皮生长因子表达的时间规律. *中华物理医学与康复杂志*, 2004, 26:577-580.
 - 11 Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation*, 1992, 85:1197-1204.
 - 12 Mohri M, Tomoike H, Noma M, et al. Duration of ischemia is vital for collateral development: repeated brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *Circ Res*, 1989, 64:287-296.
 - 13 Rys R, LaDisa JF Jr, Tessmer JP, et al. An automated coronary artery occlusion device for stimulating collateral development in vivo. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2002, 48:111-118.
 - 14 Kersten JR, McGough MF, Pagel PS, et al. Temporal dependence of coronary collateral development. *Cardiovasc Res*, 1997, 34:306-312.
 - 15 Mills JD, Fischer D, Villanueva FS. Coronary collateral development during chronic ischemia: serial assessment using harmonic myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36:618-624.
 - 16 Cohen MV, Yang XM, Liu Y, et al. A new animal model of controlled coronary artery occlusion in conscious rabbits. *Cardiovasc Res*, 1994, 28:61-65.
 - 17 Unger EF. Experimental evaluation of coronary collateral development. *Cardiovasc Res*, 2001, 49:497-506.

(修回日期:2005-11-15)

(本文编辑:吴倩)

· 消息 ·

骨关节疾病康复评定与康复治疗技术培训班招生通知

为进一步提高临床骨关节疾病康复评定与康复治疗的水平,北京大学第一医院将举办此次培训班,特邀请到英国国家物理治疗学会常务委员、Glasgow 物理治疗及运动损伤医院院长 G. Smith 教授讲课,他曾于 2004~2005 年连续 2 年在北京大学第一医院举办的“骨关节疾病康复评定与康复治疗技术培训班”中主讲关节松动术在脊柱关节及四肢关节疾病康复治疗中的应用,获得全体学员的一致好评。此次学习班 Smith 教授将重点介绍肘、腕、手、踝、足部等关节的临床检查方法以及包括关节松动术在内的康复治疗新技术,另外他还将介绍软组织损伤的康复治疗进展。Smith 教授具有丰富的临床教学经验,而且是一位出色的讲师,这也是我们多次邀请他的理由之一;同时我们还邀请到手功能康复专家 Linda Miller 教授讲授手功能评测及治疗的方法。

本学习班以理论授课、技术演示与实习指导相结合的方式进行,密切联系临床,强调实用性。授课内容不仅涉及骨关节疾病、运动损伤,同时也介绍了瘫痪病人继发性关节疼痛和活动功能受限等问题的治疗解决方案。本学习班学习时间为 2006 年 3 月 26 日~3 月 31 日(26 日全天报到),学费共计 950 元,资料费 50 元。学员食宿统一安排,费用自理;经考试合格者可授予国家级 1 类继续教育学分 13 学分及结业证。报名资料请于 2006 年 3 月 10 日前寄往北京大学第一医院物理医学康复科(邮编:100034)黄真收或发电子邮件联系:huangzhen6313@yahoo.com.cn;也可电话联系:010-66551122-2455 或 2457。若无第二轮通知,请学员按时到北京市西城区大红罗厂街 1 号北大医院第二住院部教学楼一层报到。

北京大学第一医院物理医学康复科