

운동중재가 심혈관질환자의 혈관내피전구세포에 미치는 영향: 체계적 문헌고찰

김아린¹, 양인숙^{2*}

¹청주대학교 간호학과, ²경일대학교 간호학과

Effects of Exercise on Endothelial Progenitor Cells in Cardiovascular Disease Patients: A Systematic Review

Ahrin Kim¹, In-Suk Yang^{2*}

¹Department of Nursing, Cheongju University

²Department of Nursing, Kyungil University

요약 본 연구는 운동중재가 심혈관질환자의 혈관내피전구세포에 미치는 효과에 대한 선행연구들을 체계적으로 고찰하고, 그 효과에 대한 메타분석을 위해 실시되었다. 국내외 데이터베이스인 Cochrane Library, PubMed, EMBASE, ScienceDirect, CINAHL, Scopus, KoreaMed, KISS, RISS, KMBASE 온라인 검색을 실시하였고, 검색어는 심질환, 관상동맥질환, 심부전, 심혈관질환, 운동, 신체활동, 재활, 혈관내피전구세포를 조합하여 사용하였다. 그 결과, 539편의 논문이 검색되었고, 논문 선정 기준에 부합하는 9편의 논문을 최종 분석에 이용하였다. Comprehensive Meta-Analysis version 2.0을 활용하여 효과크기, 출판 편향을 분석하였다. 운동군의 혈관내피성장인자(VEGF), 혈관내피세포의 수(CD34+KDR+), 혈관내피세포의 기능(FMD)은 대조군에 비해 각각 2.008 (95% CI 0.204-3.812), 1.399 (95% CI 0.310-2.489), 1.881 (95% CI 0.848-2.914) 효과크기가 나타났다. 따라서 운동 중재가 혈관내피성장인자와 혈관내피전구세포의 수를 증가시키고, 혈관내피세포의 기능을 향상시키는데 효과가 있음을 알 수 있다. 국내 심혈관질환자의 유병률과 사망률이 증가하고 있음을 고려할 때, 심혈관질환자를 대상으로 한 운동중재의 효과를 분석한 본 연구결과는 심혈관질환자의 운동중재를 계획하는데 있어 실질적인 가이드라인을 제시할 수 있을 것이다.

Abstract In this study, we performed a systematic review and meta-analysis to identify the effects of exercise on endothelial progenitor cells (EPCs) in patients with cardiovascular disease (CVD). We conducted database searches (Cochrane Library, PubMed, EMBASE, ScienceDirect, CINAHL, Scopus, KoreaMed, KISS, RISS, KMBASE) for the effect of exercise on cardiovascular disease, using heart disease, coronary artery disease, heart failure, cardiovascular disease, exercise, motor activity, rehabilitation, and endothelial progenitor cells as the keywords. Of the 539 studies identified, 9 met the inclusion and exclusion criteria. Comprehensive Meta-Analysis version 2.0 was used to analyze the effect size and the publication bias was checked with a funnel plot. Exercise was found to improve the VEGF (vascular endothelial growth factor), CD34+KDR+, and endothelial function, assessed via FMD (flow-mediated dilation), in the exercise vs. control groups, viz. 2.008 (95% CI 0.204-3.812), 1.399 (95% CI 0.310-2.489), and 1.881 (95% CI 0.848-2.914), respectively. Exercise improved the VEGF, number of EPCs, and endothelial function in the CVD patients. Considering the increasing prevalence and mortality rates for cardiovascular disease in Korea, the findings of this study that analyzed the effects of exercise on EPCs might provide guidelines for planning exercise interventions for patients with CVD.

Keywords : Cardiovascular disease, Cardiac rehabilitation, Endothelial progenitor cells, Exercise, Motor activity

본 논문은 한국연구재단 연구과제(2014B025)로 수행되었음.

*Corresponding Author : In-Suk Yang(Kyungil Univ.)

Tel: +82-53-600-5664 email: isyang@kiu.kr

Received February 6, 2017

Revised (1st February 28, 2017, 2nd March 23, 2017)

Accepted April 7, 2017

Published April 30, 2017

1. 서론

1.1 연구의 필요성

심혈관질환은 생명을 위협하는 주요한 건강문제로, 통계청에 따르면[1], 2015년 현재 심장질환으로 인한 사망자수는 28,326명으로 전체 사망 원인의 10.3%를 차지하며, 심장질환으로 인한 사망률은 2005년에 비해 41.6%가 증가하였고, 사망원인 순위는 2005년 3위에서 2위로 상승한 것으로 나타났다. 특히 우리나라를 제외한 OECD 회원국은 체계적인 관리를 통해 1990년대 이후 허혈성 심장질환에 의한 사망률이 평균 45% 감소한 반면, 우리나라만 유일하게 허혈성 심장질환에 의한 사망률이 63% 증가하고 있어[2], 심혈관질환에 대한 적극적이고 체계적인 관리가 필요함을 나타낸다. 심장질환 증가 추세는 고지방식이와 같은 식이습관의 변화 및 신체 활동 부족 등 건강행태 요인의 변화, 고혈압, 당뇨병, 이상지혈증, 비만 등 심장질환의 선행질환 증가와 관련이 있기 때문에[1,3] 생활양식의 개선을 통한 심장질환 위험요인에 대한 중재가 필요함을 시사한다[2].

건강보험심사평가원에 따르면[4], 2015년 우리나라 심장질환 진료 환자 수는 연간 약 131만 명으로 증가 추세에 있는 것으로 보고되고 있어 심혈관질환자의 재발 및 심혈관질환으로 인한 사망을 막기 위한 적극적인 관리가 필요하다. 선행연구에 의하면, 1987부터 2010년까지 2991명의 심근경색 환자의 심장재활 참여가 재입원률 및 사망률을 감소시키는 효과가 있고[5], 1999년부터 2013년까지 심부전 환자에게 실시한 운동 기반 심장 재활 프로그램의 효과에 대한 메타분석 결과, 심장재활은 운동 능력을 향상시킬 뿐만 아니라 입원을 감소시키는 것으로 보고되는 바[6], 운동을 기반으로 한 심장재활은 심장질환의 재발 및 사망률 감소를 위해 중요하다.

위와 같이 심혈관질환자에게 있어 운동은 매우 중요하며, 심혈관질환자의 운동중재는 심혈관의 혈관내피전구세포(Endothelial Progenitor Cells, EPCs)의 수를 증가시키고 혈관내피세포의 기능을 향상시키는 등 혈관내피세포와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다[7,8]. 새로운 혈관은 혈관형성과 혈관신생의 두 가지 경로로 만들어지는데, 혈관형성(vasculogenesis)은 혈관이 없는 부위에서 혈관전구세포로부터 혈관내피세포가 분화되어 혈관 망상구조를 형성하는 과정으로 주로 태생기의 혈관신생기전이며, 혈관신생(angiogenesis)은 기존의 혈관을

로부터 혈관을 구성하는 세포들이 증식하고 이주하면서 가지를 쳐 새로운 혈관을 만들어 나가는 과정으로 성인의 혈관신생의 주된 기전이다[9]. 주로 발생초기 과정에 일어나지만 성인에서도 혈관형성 과정으로 새로운 혈관이 만들어진다[10]. 골수에서 나온 신생세포가 심장기능, 혈관생성 및 혈관형성에도 중요한 역할을 하며 이러한 줄기세포(stem cell)를 혈관내피전구세포라고 한다[10]. 혈관내피전구세포는 세포의 통합성과 항상성 유지에 중요한 역할을 하며 혈관내피전구세포 수의 감소는 높은 심혈관계 위험과 관련이 있기 때문에[11] 혈관내피전구세포는 심혈관 사건의 독립적·비독립적 위험요인으로서 심혈관 사건을 예측하는데 유용하다[12]. 심혈관질환자를 대상으로 한 선행연구에서 혈관내피전구세포 수치 증가가 최대 산소섭취량을 증가시키고[13], 혈관재증식을 증진시킬 뿐 아니라[14], 관상동맥질환자의 스텐트 내 재협착을 감소시키며[15], 혈관내피전구세포 수치는 심혈관 사건 발생, 입원 및 사망률 감소를 예측하는 요인으로[13,14] 보고되고 있다. 즉, 혈관신생을 담당하는 혈관내피전구세포는 허혈 및 손상 부위에 재혈관화를 촉진하여 심혈관질환자의 질병 과정과 예후에 중요한 영향을 미치게 되며, 이러한 관점에서 심혈관질환자에게 혈관내피전구세포의 수준과 기능을 향상시키기 위한 전략이 필요하다.

혈관내피전구세포는 약물이나 호르몬에 의해서 자극될 수 있지만, 신체적 운동에 의해서도 자극된다[16]. 장단기 운동은 순환 혈관내피전구세포를 증가시키고[11], 심혈관질환자에게 실시된 규칙적 운동은 혈관내피전구세포의 수치를 증가시켜 혈관 재생과 혈관 신생에 긍정적인 효과를 미치게 된다[7]. 이처럼 운동을 통해 혈관내피전구세포를 개선시킬 수 있으며, 이를 통해 향후 심혈관질환자의 예후 개선에도 긍정적 효과를 미칠 수 있기 때문에, 비약물적 중재로서 운동은 심혈관질환의 치료 및 재활에서 중요한 부분이라고 할 수 있다. 따라서 심장질환 대상자를 위한 운동중재 전략을 체계적으로 수립하기 위해서는 운동중재가 혈관내피세포에 미치는 효과에 대한 기존 연구 결과를 통합하여 종합적으로 그 효과성을 검토할 필요가 있다. 지금까지 보고된 선행연구에서 심혈관질환자에게 실시한 운동중재가 혈관내피전구세포에 미치는 효과에 대해 개별적으로 보고하고 있으나, 연구마다 중재의 특성 및 결과가 상이하였고, 연구 결과를 통합하여 비교·분석한 연구는 찾아보기 어려웠다. 국외에

서는 심장질환 대상자를 위한 운동 훈련이 혈관내피전구 세포에 미치는 효과에 대해 고찰을 시행한 바 있으나[7], 국내 연구를 포함하지 않았고, 기존 연구 결과를 통합하여 제시하지 않아 심장질환자를 대상으로 한 운동중재가 혈관내피전구에 미치는 효과에 대해 그 효과성을 평가하는데 한계가 있었다. 따라서 본 연구에서는 국내외 심장질환 대상자에게 적용한 운동중재가 혈관내피전구세포에 미치는 효과에 대해 체계적으로 고찰하고 그 결과를 통합함으로써 근거기반의 간호 실무에 대한 효과적 중재 및 연구에 대한 방향을 제시하고자 한다.

1.2 연구목적

본 연구에서는 심장질환 대상자에게 적용한 운동중재가 혈관내피전구세포에 미치는 효과를 평가하기 위한 것으로 구체적 목적은 다음과 같다.

첫째, 심혈관질환자를 대상으로 운동중재를 적용한 실험연구들을 검색하고, 중재의 특성 및 연구의 질을 평가한다.

둘째, 실험연구에서 운동중재가 심혈관질환자의 혈관내피전구세포에 미치는 효과에 대한 효과크기를 산출하고, 그 통계적 유의성을 검증한다.

셋째, 연구 결과의 타당성을 검증하기 위해 출판오류를 분석한다.

2. 연구방법

2.1 연구 설계

본 연구는 심장질환 대상자에게 적용한 운동중재가 혈관내피세포에 미치는 효과를 분석하기 위한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구이다.

2.2 연구 대상 선정 기준

2.2.1 핵심질문 구성

본 연구는 코크란 연합(Cochrane Collaboration)의 체계적 문헌고찰 지침[17] 및 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) [18]가 제시한 PICO(Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes) 기준에 맞추어 다음과 같이 논문의 선정기준을 선정하였다. 1) 연구 참여자(P)는 만 18세 이상의 성인 심혈관질환자를 대상

으로 한 논문을 대상으로 하였고, 혈관질환자를 대상으로 한 논문은 제외하였다. 2) 중재 방법(I)은 운동중재 방법으로써 심혈관질환자에게 운동중재를 단독으로 적용하였거나, 운동중재가 주된 중재로 적용한 논문을 선정 대상으로 하였다. 3) 비교집단(C)으로는 운동중재를 받지 않은 대조군으로 하였다. 4) 중재 결과(O)는 혈관내피성장인자(VEGF, vascular endothelial growth factor), 혈관내피전구세포 지표인 CD45+,CD14+, CD115+,CD31+,CD146low, VE-Cad+/-, CD105+, vWF+/-, CD34+/-, CD133+, CD117+, VEGF-R1+, VEGF-R2+, TIE-2+, CXCR4+, AcLDL uptake+, ALDHhigh+ 등과 혈관내피세포의 기능인 FMD (flow-mediated dilation) 방법으로 측정된 논문을 선정 대상으로 하였다[19].

2.2.2 전자데이터베이스 검색

논문 선택을 위하여 1986년부터 2016년도까지 7월까지 최근 30년간 발행된 논문들을 기준으로 국내외 전자데이터베이스를 활용하여 출판된 학술지 논문을 검색하였다. 검색에 활용한 국외 전자데이터베이스는 Cochrane Library, PubMed, EMBASE, ScienceDirect, CINAHL, Scopus이었고, 국내 전자데이터베이스는 KoreaMed, KISS(한국학술정보), RISS(한국교육학술정보원), KMBASE(한국의학논문데이터베이스)이었다. 검색기간은 2016년 7월 1일부터 31일까지였다.

2.2.3 검색어

문헌 검색은 PICO의 P(대상자) AND I(중재) AND O(결과)를 조합하여 구성하였으며, 연구 논문이 누락되지 않도록 MeSH (Medical Subject Headings)를 확인한 후, 해당 용어의 모든 동의어를 포함하였다. 검색어는 1) heart disease(심질환) OR coronary artery disease(관상동맥질환) OR heart failure(심부전) OR cardiovascular disease(심혈관질환) AND, 2) exercise(운동) OR motor activity(신체활동) OR rehabilitation(재활), AND 3) endothelial progenitor cells(혈관내피전구세포) 및 각 동의어를 모두 병합하였다.

2.2.4 문헌 선정 및 배제기준

검색된 문헌은 PICO 선정 기준에 따라 선택되었으며, 연구 설계는 무작위 배정이 이루어진 실험설계

(Randomized Controlled Trials, RCT)와 무작위 배정이 이루어지지 않았지만, 비교집단이 있는 유사실험체계 (Non-Randomized Controlled Trials, NRCTs)로 한정하였다. 또한, 중재 전후에 사전·사후 측정이 이루어졌으며, 중재 효과를 구체적인 통계 수치로 제시한 논문만을 선정하였다. 따라서 단일군 사전사후 실험 연구, 질적 연구, 종설, 사례 연구, 비중재 연구, 상관관계 연구 등 연구 설계에서 선정 기준에 부합하지 않는 연구는 배제하였다. 또한, 영어 또는 한국어로 출판된 논문을 대상으로 하였으며, 초록이나 포스터로만 제시된 경우, 학술대회 자료집 등 연구 논문 전문에 접근이 가능하지 않은 경우는 선정 대상에서 제외하였다.

2.3 문헌 선택 과정

문헌의 선정과정은 The PRISMA Statement [20]에서 제시한 검색(identification), 선별(screening), 선정(eligibility), 포함(included) 4단계 과정으로 이루어졌다. 첫 단계에서 각종 데이터베이스를 활용하여 총 539편이 검색되었고, 엑셀 프로그램 및 연구자의 검토 과정을 거쳐 중복 문헌을 제거한 후 남은 논문의 수는 304편이었다. 이후 304편 논문의 제목과 초록을 검토하여 핵심질문을 중심으로 선정기준과 배제기준을 적용하여 기준에 미달하는 연구들을 모두 제외하고 총 23편이 선정되었다. 이후 23편의 논문에 대한 전문을 찾아 읽고 핵심질문에 따라 검토하였고, 대조군이 없는 경우 9편, 대조군에 운동을 실시한 경우 2편, 운동중재가 아닌 경우 1편, 통계적 정보가 부족한 경우 2편 등 총 14편을 제외하고, 본 연구 기준에 부합하는 총 9편의 논문을 최종적으로 선정하였다(Fig. 1). 논문 선정 과정은 2인의 연구자에 의해 독립적으로 수행되었고, 의견의 불일치가 있는 경우 2인의 연구자가 충분한 논의를 거친 후 합의를 통해 선택하였고, 이 과정에서 합의되지 않는 경우는 없었다.

2.4 문헌의 질 평가

연구결과의 타당성을 높이기 위해 최종 선정된 9편의 논문에 대해 방법론적 질평가를 실시하였으며, 무작위 대조군 연구는 Cochrane’s Risk of Bias 도구를 사용하였고[17] 비무작위 대조군 연구는 MINORS (Methodological Items for Non Randomized Studies) 평가도구를 이용하였다[20]. 체계적 문헌고찰 및 메타분석 경험이 있는 간호학 전공 교수 2인의 연구자가 독립

적으로 평가한 후, 의견이 일치하지 않은 문헌의 경우, 엄밀하게 재검토한 후 충분한 논의를 통하여 동의한 경우에 결론을 내려 평가 결과를 도출하였다.

Cochrane’s Risk of Bias 도구는 배정생성, 배정은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 측정에 대한 평가자의 눈가림, 결과자료의 완결성, 선택적 결과 보고, 기타 비뚤림 위험의 7항목으로 구성되어 있으며, 각 항목에 대해 예/아니오/불명확으로 평가하도록 되어 있다.

MINORS 평가도구는 연구의 목적 제시, 일관된 대상자 포함, 전향적 자료 수집, 연구목적에 부합하는 결과, 비뚤림 없는 평가, 적절한 추적 기간, 탈락률 5% 이하, 연구크기의 예측 산출, 적절한 대조군, 동시 집단, 기저상태의 동질성, 적절한 통계 분석 등의 12항목으로 구성되어 있으며, 각 항목에 대해 0점(보고되지 않음), 1점(보고되었으나, 부적절함), 2점(보고되었고, 적절함)으로 부여하며, 총점은 24점이다.

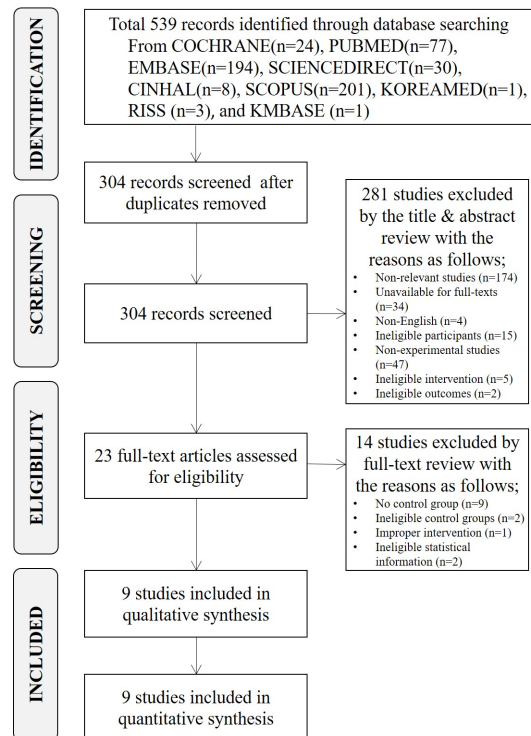


Fig. 1. Flow diagram of study selection

2.5 코딩 및 자료분석

본 연구에 연구 대상으로 선정된 총 9편의 연구가 갖는 특성, 즉 참여자의 특성 및 개입방법에 대한 특성들에

대한 정보를 추출하여 코딩의 준거분석틀에 따라 자료를 코딩하였다. 그리고 각 연구에서 제시하고 있는 기본 통계적 수치, 즉 사전, 사후의 평균, 표준편차, 표본크기에 대한 정보를 별도로 취합하였다.

모든 연구 결과에 대해 효과크기는 다수의 연구가 표본크기가 그다지 크지 않다는 점을 고려하여 교정된 표준화된 평균효과크기(corrected standardized mean difference), 즉 Hedges' g를 산출하였으며[21], 95% 신뢰수준(Confidence Intervals [CI])을 계산하였고, 각 효과크기의 가중치(weight)는 분산의 역수(inverse of variance)를 이용하였다. Hedges' g를 산출한 것은 Cohen's d를 보완한 방법으로 표본이 작을 경우 과대 추정되는 약점을 보완한 효과크기이기 때문이다[21]. 그리고 효과크기의 분석을 위해서 메타분석 전용 프로그램인 Comprehensive Meta-Analysis (CMA 2.0)를 활용하였으며, 평균 효과크기(summary effect)는 각 연구의 연구 방법, 표본, 개입방법 등이 서로 다양하다는 점을 인정하여 무선평형(random-effects model)을 적용하여 산출하였다.

효과크기를 해석하는 방법은 Cohen의 기준을 활용하는데, 본 연구는 표준화 평균차의 효과크기는 $ES \leq 0.20$ 은 적은 영향, $ES=0.50$ 은 중간 정도의 영향, $ES \geq 0.80$ 은 많은 영향이라고 해석하였다. 효과크기의 보다 정밀한 기준으로 해석을 위해 비중복 백분위(percentiles of nonoverlap: U3)를 사용하는데, 이는 정규분포표에서 산출된 효과크기 값에 상응하는 Z값을 찾아 이를 다시 백분율로 표시하여 해석한다[22].

효과크기의 통계적 이질성(heterogeneity)을 평가하기 위해서는 우선 forest plot을 통해 시각적으로 살펴보았다. 그리고 전체 관찰된 분산인 Q값을 산출하여 카이스퀘어 검증을 하였으며, 보다 더 구체적으로 전체 관찰된 분산에 대한 실제 분산, 즉 연구 간 분산의 비율을 나타내는 I^2 값을 산출하였다. 일반적으로 Q값에 대한 유의확률이 .10 이하이고, I^2 가 50%를 넘어서게 되면 그 이질성의 정도는 상당하다고 해석할 수 있다[17]. 동질성 검증이란 모든 효과크기들이 동일한 모집단 평균값을 추정하고 있는가의 여부를 검증하는 일을 의미한다. 본 연구는 메타분석의 대상이 되는 각각의 연구들에 대해 집단별로 Q검정을 실시하였고, 그 결과 자료가 동질한 경우 산출결과를 고정효과모형(fixed effects model)을 사용하였고, 이질적인 경우 동일한 모집단으로부터 랜덤하게

추출된 표본연구라는 가정 하에 랜덤효과 모형(random effects model)을 사용하여 효과크기를 분석하였다. 그리고 최종적으로 전체 연구 결과의 타당성을 위해 출간오류분석(publication bias analysis)을 실시하여 연구 결과의 타당성을 검증하였다.

3. 연구결과

3.1 선정된 연구의 특성

본 연구의 분석에 선정된 총 9편 연구논문의 특성을 분석하여 정리한 결과는 Table 1과 같다. 논문의 특성으로는 저자, 출판연도, 연구설계 유형, 기저질환, 대상자 수, 평균연령, 운동 프로그램 모드, 강도, 적용 빈도 및 기간, 혈관내피성장인자, 혈관내피전구세포, 혈관내피세포의 기능으로 구성하였다. 분석 대상 9편 논문의 발표 연도는 2005년부터 2016년까지 분포되어 있으며, 이 중 8편의 문헌이 2010년 이후에 출판된 연구였다. 5편의 연구에서는 관상동맥질환자를 대상으로, 4편의 연구에서는 심부전 환자를 대상으로 연구되었다. 전체 대상자 수는 최소 21명에서 최대 200명으로, 21명에서 30명 이하 2편, 31명에서 50명 이하 4편, 51명 이상인 경우가 3편으로 총 525명이었다.

자전거타기를 활용한 유산소 운동이 3편의 연구에서 단독 중재방법으로 적용되었고, 자전거타기와 걷기, 캘리스테닉스, 볼 게임 등과 같은 유산소 운동을 병행한 논문이 3편, 유산소 운동에 근력운동이나 웨이트 트레이닝 등의 저항성 운동을 병행한 논문이 2편, 유산소 운동을 적용하였으나 구체적인 중재방법이 기술되지 않은 논문이 1편 있었다. 프로그램 적용시간은 1회 시행 시 20분에서 60분까지 다양하였고, 주당 3회 이상 시행되었으며 매일 시행된 경우도 있었다. 프로그램 기간은 4주에서 24주까지 다양하였으나 12주가 가장 많았다. 5편의 연구에서 매 운동 시 강도는 최대산소섭취량의 60% 이상 또는 개인 최대심박수의 70% 이상이었다.

Table 1. Descriptive Summary of Included Studies

| Author (year) | Exp. | | Con. | | Study design | Follow up | Client base | Intervention for experimental group | Intervention for control group | Main results VEGF, EPCs, and FMD |
|---|------|-----------|------|-----------|--------------|-----------|-------------|--|--|--|
| | N | Age (yrs) | N | Age (yrs) | | | | | | |
| 1. Eleuteri et al. (2013) [8] | 11 | 66±2 | 10 | 63±2 | RCT | 12wks | CHF | Length: 12wks Frequency: 5 sessions/wk Session duration: 30 mins Mode: aerobic training (cycle ergometry) Intensity: 60rev/min | no formal training protocol (normal life activities) | ←-VEFG ↑EPC (CD45dimCD34+/KDR+, p=.025) ↑FMD (p=.03) |
| 2. Erbs et al. (2010) [23] | 17 | 60±11 | 17 | 62±10 | RCT | 12wks | CHF | Length: 12wks Frequency: daily (home) + 1 session/wk (group) Session duration: 20-30mins + 60mins Mode: exercise training (bicycle ergometers) + walking, calisthenics & noncompetitive ball games Intensity: 60% of VO2max | sedentary | ↑EPCs (CD34+/KDR+, p=.014 & CD34+, p=.032) ↑FMD (p<.001) |
| 3. Gagliardi et al. (2016) [24] | 11 | 59.5±2.8 | 10 | 65.4±1.6 | RCT | 12wks | CAD | Length: 12wks Frequency: 3 sessions/wk Mode: rehabilitation program with three exercise bouts | not undergoing programmed physical activity | ↑VEGF (p=.007) ←-EPCs (CD309+) |
| 4. Hansen et al. (2011) [25] | 22 | 60.4±8.9 | 25 | 58.9±7.2 | RCT | 6wks | CAD | Length: 6wks Frequency: 3 sessions/wk + 2 sets Session duration: 40 mins + 12-20 repetition Mode: aerobic endurance training + additional resistance training Intensity: 65% of VO2 peak + 65% of 1RM, 12 repetition | aerobic endurance training | ←-EPCs (CD34+VEGFR2+ & CD34+CD133+VEGFR2+) |
| 5. Luk et al. (2012) [26] | 32 | 67.7±9.0 | 32 | 66.6±7.9 | RCT | 8wks | CAD | Length: 8wks Frequency: 3 sessions/wk Session duration: 50 mins Mode: exercise training (endurance and resistance exercise) Intensity: until 180% of maximal HR | health education and counselling classes | ←-EPC (CD34+/KDR+) ↑FMD (exercise effect 1.84%, 95%CI 1.39-2.68, p=0.002) |
| 6-1. Sandri et al. (2016) [27] | 15 | ≤55 | 15 | ≤55 | RCT | 4wks | CHF | Length: 4wks Frequency: 4 sessions/wk + 1 session/wk Session duration: 25-30 mins + 60 mins Mode: aerobic exercise training (bicycle ergometer) + walking, calisthenics & ball games Intensity: 70% of the symptom-limited maximum oxygen uptake | usual clinic care | ↑VEGF (p<.05) ↑EPCs (CD34+/KDR+, p<.05 & CD133+/KDR+, p<.05) ↑FMD |
| 6-2. Sandri et al. (2016) [27] | 15 | ≥65 | 15 | ≥65 | RCT | 4wks | CHF | | | ↑VEGF (p<.05) ↑EPCs (CD34+/KDR+, p<.05 & CD133+/KDR+, p<.05) ↑FMD (p<.05) |
| 7. Steiner et al. (2005) [28] | 20 | 50±10 | 20 | 52±10 | NRCT | 12wks | CAD | Length: 12wks Frequency: 3 sessions/wk + 2 sessions/wk Session duration: 30-60mins Mode: continuous aerobic exercise + endurance running sessions | sedentary | ←-VEGF (p=.3) ↑ or ←-EPCs (CD34/KDR/CD133, p<.001 & CD34+, p=.4) ↑FMD (p=.07) |
| 8. Van Craenenbroeck et al. (2010) [29] | 21 | 61.3±2.2 | 17 | 63.4±3.0 | NRCT | 24wks | CHF | Length: 24wks Frequency: 3 sessions/wk Session duration: 60 mins Mode: graded exercise testing (GXT) Intensity: 90% of HF at the respiratory compensation point | non-trained (sedentary) | ←-EPCs (CD34+/KDR+, CD34+) ↑FMD |
| 9. Van Craenenbroeck et al. (2015) [30] | 100 | 59.9±9.2 | 100 | 57.0±8.8 | RCT | 12wks | CAD | Length: 12wks Frequency: 3 sessions/wk Session duration: 47 mins Mode: aerobic continuous training Intensity: 70-75% peak HR | aerobic interval training | ←-EPC (CD34+KDR+CD45dim) ↑FMD |

운동중재에 대한 결과는 모든 연구에서 중재가 끝난 시점에 보고되었다. 혈관내피전구세포 수는 CD34+, CD133+KDR+, CD45+CD34+KDR+, CD34+CD133+VEGFR2 등의 다양한 지표를 이용하고 있었으며, 4편의 연구에서는 혈관내피전구세포의 발현을 유도하는 혈관내피성장인자(VEGF)를, 혈관내피전구세포 수를 확인하기 위해 5편의 연구에서는 CD34+KDR+의 지표를, 혈관내피세포의 기능은 7편의 연구에서 FMD (flow-mediated dilation) 방법으로 측정하였다.

3.2 선정된 연구에 대한 질 검증

본 연구에서 선정된 논문 중 무작위 대조군에 해당하는 연구는 총 7편이었고, Cochrane's Risk of Bias를 사용하여 질 평가를 실시하여 RevMan 5.3 프로그램에 입력한 결과는 Fig. 2와 같다. 각 영역에 대해 비뚤림 위험이 높은 것으로 평가된 논문은 없었다. 배경생성을 실시한 연구 4편(57.1%), 적절한 배경은폐를 실시한 연구는 3편(42.9%), 적절한 눈가림을 실시한 연구는 2편(28.6%), 탈락자가 없거나, 탈락자 사유를 설명하는 등 불완전한 결과를 적절하게 다룬 연구 4편(57.1%), 선택적 결과 보고 없이 결과 보고가 적절한 연구는 7편(100.0%)이었고, 나머지는 각 항목에 대해 불명확하게 보고되었다.

본 연구에서 선정된 논문 중 비무작위 대조군 연구는 2편이었으며, MINORS를 사용하여 NRCT 연구의 방법론적 질평가를 실시한 결과는 Table 2와 같다. 핵심연구문제가 모두 명확하게 정의되었고, 연구 대상자 선정기준에 부합하는 대상자를 선정하였고, 전향적인 자료를 수집하고, 연구목적에 부합하는 결과변수를 평가하고 그 결과를 제시하였다. 적절한 대조군이 확보되었고, 대조군은 동시적이었으며, 적절한 통계 방법이 사용되었다. 그러나 한 편에서 탈락률이 보고되지 않았고, 두 편 모두에서 비뚤림 없는 평가, 추적 시간 선정에 대한 근거, 연구크기의 예측 산출 근거에 대해 제시하지 않았다.

3.3 운동중재의 효과크기

3.3.1 혈관내피성장인자 (VEGF)

Sandri 등[27]의 연구에서는 연구대상자를 55세 이하, 65세 이상으로 구분하여 보고되어 대상자가 겹치지 않으므로 이를 각각 포함하였다. 이에 운동중재에 대한 혈관내피성장인자는 4편의 문헌에서 5건 측정되었으나

[8,24,27,28], 1편의 연구에서는 중앙값과 범위를 제시하였고[8] 다른 1편의 연구에서는 실험 후 대조군의 결과값이 기술되어 있지 않아[28], 메타분석에는 2편의 문헌, 3건을 포함하였다[24,27]. 혈관내피성장인자의 평균효과크기에 대해 분석한 결과, 이질성은 Higgins와 Green[17]이 제시하는 상당한 정도의 이질성(moderate heterogeneity: 60% 이상)의 범위에 속하는 것으로 나타났다($I^2=90.821\%$, $Q=21.789$, $p<.001$). 본 연구에서 각 연구 간 효과크기가 서로 다르므로 무선평효과크기로 Hedges'g의 평균 효과크기를 살펴보았을 때, 2.008 (95%CI: 0.204-3.812)로 나타났다(Fig. 3(a)). Cohen[22]이 제시한 누적표준화 분포인 U3로 나타내면 비교집단의 평균이 50%일 때 실험집단의 평균은 비교집단의 약 97.77%에 해당하였으며, 이는 혈관내피성장인자에 대한 운동의 중재효과는 매우 큰 것으로 해석할 수 있다.

Table 2. Quality Assessment of Non-Randomized Controlled Trials, NRCTs

| Items | Study ID | 7. Steiner et al. (2005) | 8. Van Craenenbroeck et al. (2010) |
|---|----------|--------------------------|------------------------------------|
| A stated aim of the study | | 2 | 2 |
| Inclusion of consecutive patients | | 2 | 2 |
| Prospective collection of data | | 2 | 2 |
| Endpoint appropriate to the study aim | | 2 | 2 |
| Unbiased evaluation of endpoints | | 0 | 0 |
| Follow-up period appropriate to the major endpoint | | 0 | 0 |
| Loss to follow up not exceeding 5% | | 2 | 0 |
| A control group having the gold standard intervention | | 2 | 2 |
| Contemporary groups | | 2 | 2 |
| Baseline equivalence of groups | | 2 | 2 |
| Prospective calculation of the sample size | | 0 | 0 |
| Statistical analyses adapted to the study design | | 2 | 2 |
| Global score | | 18 | 16 |

0(not reported), 1(reported but adequate), 2(reported)

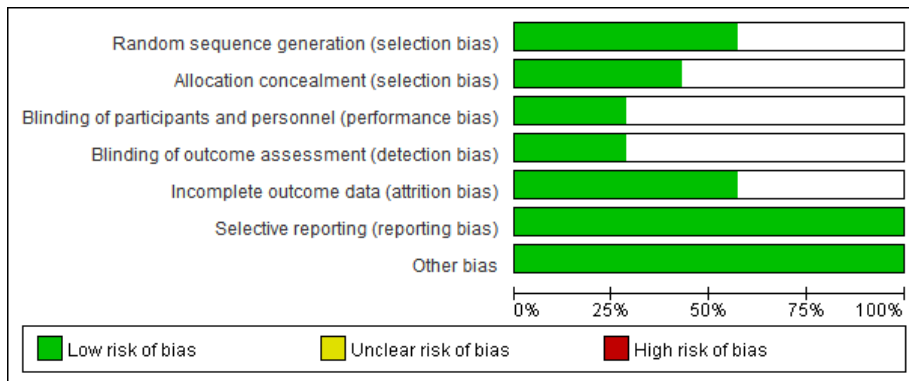
3.3.2 CD34+KDR+

운동중재에 대한 CD34+KDR+는 5편의 문헌에서 6건 측정되었으나[23,25-27,29], 1편의 연구에서 대조군

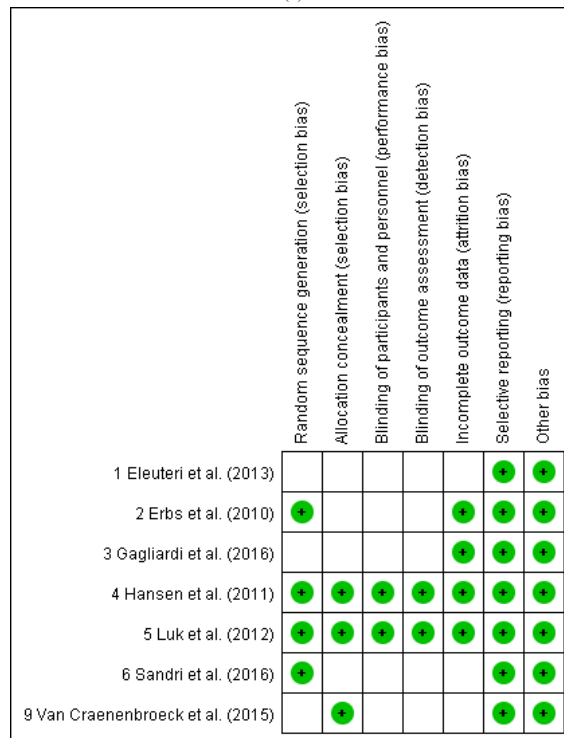
의 실험 전·후의 결과 값이 기술되어 있지 않아[23], 메타분석에는 4편의 문헌, 5건을 포함하였다[25-27,29]. CD34+KDR+의 평균효과크기에 대해 분석한 결과, 이질성은 Higgins와 Green[17]이 제시하는 상당한 정도의 이질성(moderate heterogeneity, 60% 이상)의 범위에 속하는 것으로 나타났다($I^2=91.655\%$, $Q=49.112$, $p<.001$). 본 연구에서 각 연구 간 효과크기가 서로 다르므로 무선

효과크기로 Hedges'g의 평균효과크기를 살펴본 결과, 1.399(95%CI: 0.310-2.489)로 나타났다(Fig. 3(b)).

Cohen[22]이 제시한 누적표준화 분포인 U3로 나타내면 비교집단의 평균이 50%일 때 실험집단의 평균은 비교집단의 약 91.91%에 해당하였으며, 이는 CD34+KDR+에 대한 운동의 중재효과는 매우 큰 것으로 해석할 수 있다.



(a)



(b)

Fig. 2. Risk of bias for included study (a) Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies. (b) Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

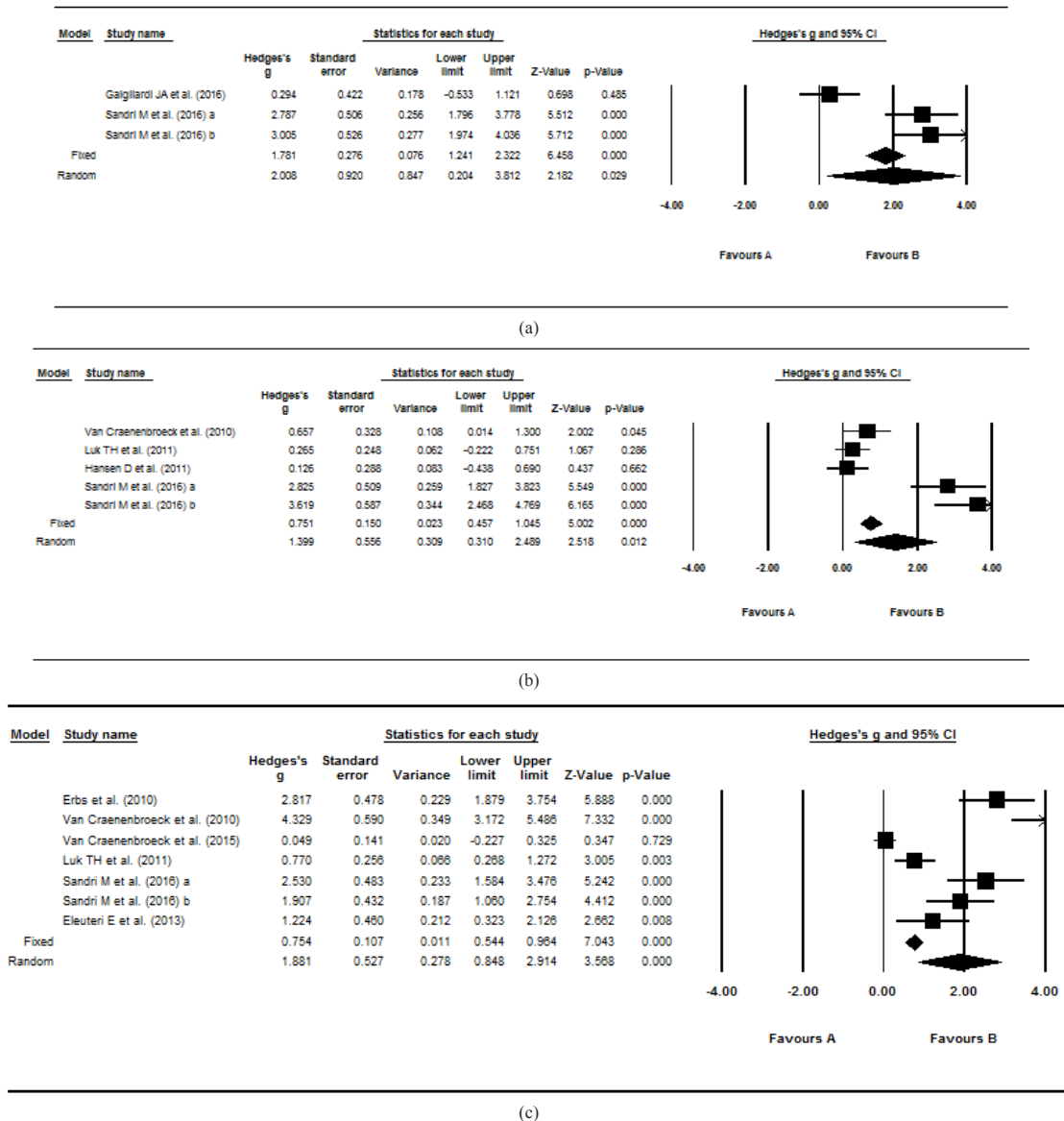


Fig. 3. Forest plots of the effects of exercise on EPCs (random-effects model) (a) The effect of exercise on VEGF (b) The effect of exercise on CD34+KDR+ (c) The effect of exercise on FMD

3.3.3 혈관내피세포의 기능

운동중재에 대한 혈관내피세포의 기능은 FMD 방법으로 7편의 문헌에서 8건 측정되었으나[8,23,26-30], 1편의 연구에서 대조군의 실험 전-후의 결과 값이 기술되어 있지 않아[28], 메타분석에는 6편의 문헌에서 7건 측정되었다[8,23,26,27,29,30]. 혈관내피세포 기능의 평균 효과크기에 대해 분석한 결과, 이질성은 Higgins와

Green[17]이 제시하는 상당한 정도의 이질성(moderate heterogeneity, 60% 이상)의 범위에 속하는 것으로 나타났다($I^2=94.118\%$, $Q=102.007$, $p<.001$). 본 연구에서 각 연구 간 효과크기가 서로 다르므로 무선효과크기로 Hedges'g의 평균효과크기를 살펴본 결과, 1.881(95%CI: 0.848-2.914)로 나타났다(Fig. 3(c)). Cohen[22]이 제시한 누적표준화 분포인 U3로 나타내면 비교집단의 평균

이 50%일 때 실험집단의 평균은 비교집단의 약 97.0%에 해당하였으며, 혈관내피세포 기능의 중재 효과는 매우 큰 것으로 해석할 수 있다.

3.4 출판편중

연구 결과의 타당성을 검증하기 위한 출판오류 분석 (publication bias analysis)에서 일반적으로 권장되고 있는 funnel plot 분석을 통해 먼저 그 오류를 확인하였다. 혈관내피성장인자와 CD34+KDR+는 Fig. 4(a)와 Fig. 4(b)에서 보는 것처럼 효과크기가 시각적으로 좌우대칭으로 나타나 있다. FMD 방법으로 측정된 혈관내피세포 기능은 Fig. 4(c)에서 보는 것처럼 효과크기가 시각적으로 좌우대칭이 되지 않고 오른쪽에 치우치는 것으로 나타나 평균이하의 사례수가 부족한 출판편의를 의심하게 한다.

4. 논의

장기간의 운동중재는 동맥 내강협착(luminal stenosis)의 완화, 동맥 혈관운동(vasomotion)의 향상, 미세혈류(microcirculation)의 증가 및 혈관내피전구세포(endothelial progenitor cells, EPCs)의 활성화 등의 기전으로 관상동맥 혈류 증가를 야기하는 것으로 알려져 있다[31]. 심혈관질환자를 대상으로 운동중재의 효과성을 검증하고자 하는 시도가 다양하게 이루어지면서, 운동중재가 혈관내피전구세포의 혈관형성(vasculogenesis)에도 긍정적인 영향을 미치는지 규명하고자 하는 실험연구들이 꾸준히 이루어지고 있다. 이에 본 연구는 운동중재가 심혈관질환자의 혈관내피성장인자와 혈관내피전구세포의 발현 및 혈관내피세포의 기능에 미치는 효과를 확인하기 위해 운동중재 전후에 혈관내피성장인자와 혈관내피전구세포의 발현 및 혈관내피세포의 기능을 평가한 연구들을 대상으로 체계적 문헌고찰과 메타분석을 실시하였다. 이를 위해 코크란 연합 등에서 제시한 방법에 따라 체계적으로 포괄적인 문헌 검색과 포함, 배제 기준에 따른 문헌 선택, 선정된 문헌에 대한 질 평가 및 평가 결과의 요약 및 합성의 과정으로 연구를 진행하였다.

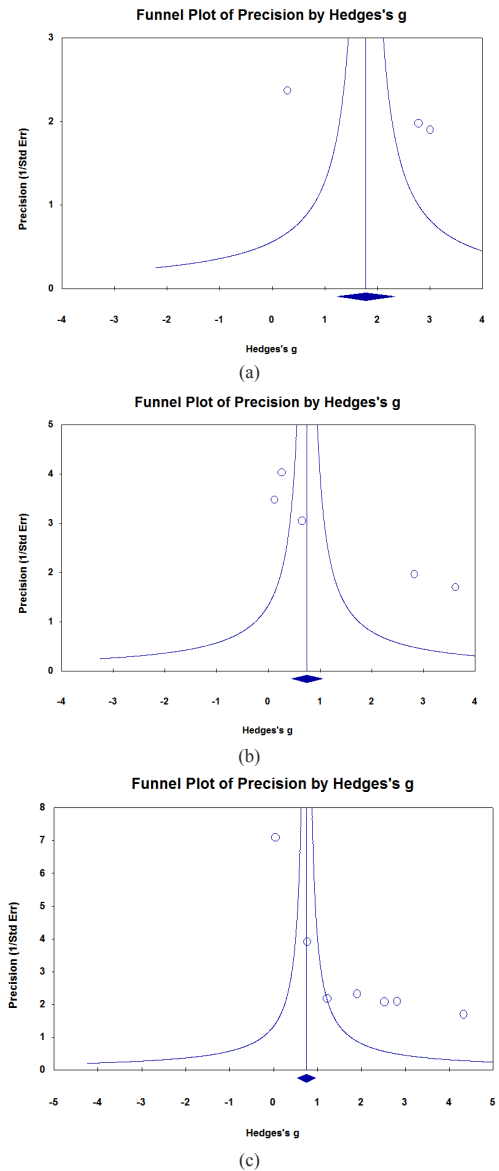


Fig. 4. Results of publication bias analysis (a) VEGF's funnel plot of precision by Hedges' g (b) CD34+KDR+'s funnel plot of precision by Hedges' g (c) FMD's funnel plot of precision by Hedges' g

또한 선정된 문헌의 질 평가를 위해 무작위 대조군 실험연구는 Cochran's risk bias로 분석한 결과 무작위 배정 순서와 은폐 및 선택적 보고로 인한 편중은 없는 것으로 나타났으며, 비무작위 대조군 실험연구는 MINORS로 분석한 결과, 연구 목적을 분명하게 제시하

였고, 연구 대상자 선정기준에 부합하는 대상자를 선정 하였고, 전향적인 자료를 수집하였고, 연구목적에 부합 하는 결과변수를 평가하여 제시하였다. 또한, 적절한 대 조군이 확보되었고, 대조군은 동시적이었으며, 적절한 통 계 방법이 사용되었다. 따라서 전반적으로 내적타당도 에 있어 오류의 위험이 낮아 연구 결과를 종합하고 결론 을 내리는 데 문제가 없는 것으로 판단하였다.

국내외 문헌을 전자 데이터베이스를 통해 검색한 결 과 9개 문헌이 최종 분석에 포함되었다. 분석결과, 9편 의 논문 중 8편이 2010년 이후에 보고된 것으로 나타나 최근에 심혈관질환자의 혈관내피전구세포에 대한 관심 증가로 다각적인 노력이 시도된 결과라고 사료된다. 벨 기에, 독일과 같은 유럽국가에서 시도된 연구가 6편으로 가장 많았으며, 아르헨티나, 호주, 홍콩에서 각각 1편씩 발표하였고, 국내에서 발표된 논문은 없었다. 서구화된 생활양식과 식습관 및 다양한 환경적 요인으로 관상동맥 질환자, 심부전 환자와 같이 국내 심혈관질환자가 꾸준히 증가하고 있는 국내 현황을 고려할 때, 국내에서도 혈 관내피전구세포 수와 혈관내피세포의 기능을 증진시킬 수 있는 운동중재에 대한 무작위 대조군 실험연구가 필 요하다 하겠다.

연구 대상자 수는 최소 21명에서 최대 200명이었고, 운동 중재 기간은 4주에서 24주로 나타났으며, 12주 운 동중재를 적용한 경우가 5편이었다. 운동중재의 유형은 주로 심폐지구력을 기를 수 있는 자전거타기, 걷기, 켈리 스테닉스, 볼 게임 등과 같은 유산소운동이 대부분이었 으나 유산소운동과 저항성운동을 병행한 경우도 있었다. 심혈관질환자에게 유산소운동은 전신의 큰 근육들을 반복적으로 비교적 장시간 동안 적당한 강도로 움직이기 때문에 수축기 혈압을 많이 높이지 않고 심박수와 심박 출량, 호흡 및 산소소모량 등을 증가시킬 수 있어[31], 대부분의 연구에서 유산소 운동을 적용한 것으로 판단된 다. 그러나 경·중도의 저항성운동은 근력과 지구력을 향상 시키고 다양한 만성질환을 예방하고 관리하며 관상동맥 위험요인을 줄일 수 있을 뿐만 아니라 정신사회적 안녕 을 증진시킬 수 있으며[32], 산화질소(nitric oxide)의 생 성 역시 증가시킨다는 연구결과도 보고되고 있어[33] 미 국심장협회에서도 면밀한 감시 하에 처방된 저항성운동 을 권유하고 있다. 이러한 근거를 바탕으로 유산소운동 에 저항성운동을 병행한 연구도 2편 확인할 수 있었다.

본 연구에서 수행된 총 9편의 운동중재 논문의 효과

크기는 혈관내피성장인자($g=2.008$), 혈관내피세포의 기 능($g=1.881$), $CD34+KDR(g=1.399)$ 순으로 나타났으며, 이는 Cohen의 기준에 의하면 모두 $g=0.8$ 이상으로 큰 효 과크기를 보였다. 즉 심혈관질환자를 대상으로 수행된 운동중재는 혈관내피성장인자와 혈관내피전구세포의 발 현, 혈관내피세포의 기능을 향상시키는데 긍정적인 효과 가 있다고 해석할 수 있다. 심부전 환자에게 운동중재를 적용했을 때 혈관내피전구세포에 미치는 영향에 대해 메 타분석을 수행한 선행연구에서도 혈관내피전구세포의 발현은 SMD(std. mean difference) 0.91 (95%CI: 0.30-1.52), 혈관내피세포의 기능은 SMD 1.11 (95%CI 0.65-1.56)로 효과크기가 큰 것으로 보고하고 있어 본 연 구 결과와 일치하였다[34]. 체계적 문헌고찰을 시행한 선행연구에서도 운동중재가 심혈관질환자에게 $CD34+/KDR+/CD3-$, $CD133+/CD34+/KDR+$ 등과 같은 혈관내피전구세포의 발현에 긍정적인 효과가 있음을 보 고하고 있다[35,36]. 이러한 결과는 운동으로 인한 혈관 내피전구세포가 생성되는 기전으로 이해할 수 있으며 그 메커니즘을 살펴보면, 생리학적으로 수주에서 수개월에 걸친 장기적인 운동은 관상동맥 및 운동한 사지 부위에 혈류를 증가시키고 혈관내피세포의 전단력(shear stress) 을 키워 혈관내피 산화질소합성효소(eNOS, endothelial nitric oxide synthase)와 저산소 유도인자(HIF-1 : hypoxia inducible factor-1)의 발현을 자극하게 된다. 이 는 혈관내피성장인자(VEGF, vascular endothelial growth factor)의 수치를 증가시키고, 이것이 골수로부터 혈관내피전구세포의 발현을 유도하게 되는 것이다 [10,35]. 또한 혈관내피 산화질소합성효소(eNOS, endothelial nitric oxide synthase)에 의해 혈관내피세포 에서는 산화질소를 생성하며, 이는 강력한 혈관확장제로 서 작용한다[37]. 산화질소(NO, nitric oxide)는 혈관내 피세포의 기능에 크게 영향을 미치며 결국에는 산화질소 의 생체이용률도 향상시킨다[37]. 또한, 운동은 항산화 방어기작을 일으키는 슈퍼옥사이드디스뮤타아제(SOD) 의 분비를 증가시키고 활성산소(ROS, radical oxygen species)와 종양괴사인자- α (TNF- α)와 같은 전염증성 사 이토카인의 생산을 감소시킴으로써 산화질소의 불가용 성과 산화 스트레스(oxidative stress)에 대응하게 할 뿐 만 아니라 항염증작용도 일으켜 혈관내피세포의 기능을 촉진하게 된다[35].

혈관내피전구세포는 혈관모세포(hemangioblast)에서

분화되기 때문에 세포 표면에 CD34, CD45 등과 같은 조혈모세포 표면 항원과 Flk-1/KDR, Tie-2 등과 같은 혈관내피세포 항원이 공통적으로 발현된다[10]. 선정된 연구들에서 혈관내피전구세포 수를 측정하기 위해 사용된 지표는 CD34+KDR+ 외에도 CD34+, CD34+CD45+KDR+, CD133+KDR+, CD34+CD133+VEGFR 등을 다양하게 사용하고 있어 연구결과를 해석하고 통합하는데 어려움이 있었다.

본 연구는 심혈관질환자에게 운동중재를 시행한 연구만을 대상으로 메타분석을 실시하여, 운동중재가 혈관내피성장인자와 혈관내피전구세포의 발현 및 혈관내피세포의 기능에 효과가 있음을 확인하였다. 이에 심혈관질환자에게 적용된 운동중재 효과성을 확인함으로써 실제 임상과 가정 등에서 운동중재를 적용하는데 임상적 근거를 제공하였다는 점에서 간호학적 의의가 있다 하겠다. 그러나 출판오류 분석 결과, FMD 방법으로 확인한 혈관내피세포의 기능의 평균효과크기를 산출하기 위해 포함된 연구에 출간오류가 있음을 확인할 수 있었으나, 메타분석에 포함된 연구의 개수가 10개미만으로 해석하는데 주의해야만 한다. 또한 한정적인 기간 내 출판된 연구는 문 중 검색엔진을 이용하여 수집된 연구만을 분석하였기 때문에 미발표된 연구논문이 배제되어 발생할 수 있는 출간오류의 가능성이 있다는 제한점이 있다.

현재까지 국내외에서의 심혈관질환자를 대상으로 혈관내피전구세포에 대한 운동중재의 효과를 분석한 무작위배정 실험연구 수가 적어 효과크기의 동질성 검정과 효과크기에 대한 확실적인 분석 결과를 얻기에는 제한이 있었다. 심혈관질환자를 위한 임상 현장이나 가정에서 수행할 수 있는 운동중재 프로그램을 지속적으로 개발하고, 단기적인 효과점정이 아닌 장기적 효과를 측정하기 위한 노력이 이루어져야 하며, 그 효과를 검증하기 위한 다각적 접근의 연구나 무작위배정 실험연구를 지속적으로 시도할 필요가 있다.

4. 결론

본 연구는 운동중재가 심혈관질환자의 혈관내피성장인자, 혈관내피전구세포의 수, 혈관내피세포의 기능에 미치는 효과에 대한 선행연구들을 체계적으로 고찰하고 메타분석을 통해 평균효과크기를 산출하였다. 본 연구결

과, 운동중재가 혈관내피성장인자와 혈관내피전구세포의 수를 증가시키고, 혈관내피세포의 기능을 향상시키는데 효과가 있는 것으로 나타났다. 국내 심혈관질환자의 유병률과 사망률이 증가하고 있음을 고려할 때, 심혈관질환자를 대상으로 한 운동중재의 효과를 분석한 본 연구결과는 심혈관질환자의 운동중재를 계획하는데 있어 가이드라인을 제시할 수 있을 것이다. 본 연구에서 혈관내피성장인자와 CD34+KDR+는 출판편중이 보이지 않았으나 혈관내피세포의 기능은 다소 출판편중이 있는 것으로 나타났다. 추후 혈관내피전구세포의 수와 혈관내피세포의 기능을 확인할 수 있는 무작위실험연구들이 더욱 다양하게 이루어져야 하며, 운동중재의 효과뿐만 아니라 운동중재의 모드, 강도, 적용 빈도 및 기간에 따라 효과를 확인할 필요가 있다.

References

- [1] Statistics Korea. Annual Report on the Cause of Death Statistics [Internet]. Daejeon: Statistics Korea, c2016 [cited 2016 Sep 27]. Available from: http://kosis.kr/statisticsList/statisticsList_01List.jsp?vwcd=MT_ZTITLE&parentId=D (accessed Jan., 09, 2017)
- [2] OECD. Health at glance 2015: OECD Indicators [Internet], Paris: OECD publishing; c2015 [cited 2015 Nov 04]. Available from: http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2015_health_glance-2015-en (accessed Jan., 09, 2017)
- [3] H. J. Kim, Y. Kim, Y. Cho, B. Jun, K. W. Oh, "Trends in the Prevalence of Major Cardiovascular Disease Risk Factors among Korean Adults: Results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 1998 - 2012", *International Journal of Cardiology*, Vol. 174, No. 1, pp. 64-72, 2014. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.163>
- [4] Health Insurance Review & Assessment Service. Statistics on Concerned Disease [Internet]. Wonju: Health Insurance Review & Assessment Service; c2016 [cited 2015]. Available from: <http://opendata.hira.or.kr/op/op/olapMfmlntrslInsInfo.do> (accessed Jan., 09, 2017)
- [5] S. M. Dunlay, Q. R. Pack, R. J. Thomas, J. M. Killian, V. L. Roger, "Participation in Cardiac Rehabilitation, Readmissions, and Death after Acute Myocardial Infarction", *The American Journal of Medicine*, Vol. 127, No. 6, pp. 538-546, 2014. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.02.008>
- [6] C. Lewinter, P. Doherty, C. P. Gale, S. Crouch, L. Stirk, R. J. Lewin, et al. "Exercise-based Cardiac Rehabilitation in Patients with Heart Failure: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials between 1999 and 2013", *European Journal of Preventive Cardiology*, Vol. 22, No. 12, pp. 1504-1512, 2015.

- DOI: <http://doi.org/10.1177/2047487314559853>
- [7] F. Ribeiro, I. P. Ribeiro, A. J. Alves, M. do Céu Monteiro, N. L. Oliveira, J. Oliveira, et al., "Effects of Exercise Training on Endothelial Progenitor Cells in Cardiovascular Disease: A Systematic Review", *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Vol. 92, No. 11, pp. 1020-1030, 2013. DOI: <http://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31829b4c4f>
- [8] E. Eleuteri, A. Mezzani, A. Di Stefano, D. Vallese, I. Gnemmi, L. Delle Donne, et al., "Aerobic Training and Angiogenesis Activation in Patients with Stable Chronic Heart Failure: A Preliminary Report", *Biomarkers*, Vol. 18, No. 5, pp. 418-424, 2013. DOI: <http://doi.org/10.3109/1354750X.2013.805342>
- [9] L. Beck, P. A. D'Amore, "Vascular Development: Cellular and Molecular Regulation", *The FASEB Journal*, Vol. 11, No. 5, pp. 365-373, 1997. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.275.5302.964>
- [10] T. Asahara, T. Murohara, A. Sullivan, M. Silver, R. van der Zee, T. Li et al., "Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis", *Science*, Vol. 275, No. 5302, pp. 964-967, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.275.5302.964>
- [11] M. Koutroumpi, S. Dimopoulos, K. Psarra, T. Kyprianou, S. Nanas, "Circulating Endothelial and Progenitor Cells: Evidence from Acute and Long Term Exercise Effects", *World Journal of Cardiology*, Vol. 4, No. 12, pp. 312-326, 2012. DOI: <http://doi.org/10.4330/wjc.v4.i12.312>
- [12] V. Bhattacharya, P. A. McSweeney, Q. Shi, B. Bruno, A. Ishida, R. Nash et al., "Enhanced Endothelialization and Microvessel Formation in Polyester Grafts Seeded with CD34 (+) Bone Marrow Cells", *Blood*, Vol. 95, No. 2, pp. 581-585, 2000.
- [13] A. C. Alba, S. D. Lalonde, V. Rao, S. D. Walter, G. H. Guyatt, H. J. Ross, "Changes in Circulating Progenitor Cells Are associated with Outcome in Heart Failure Patients: A Longitudinal Study", *Canadian Journal of Cardiology*, Vol. 29, No. 12, pp. 1657-1664, 2013. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.06.010>
- [14] N. Werner, S. Kosiol, T. Schiegl, P. Ahlers, K. Walenta, A. Link, et al., "Circulating Endothelial Progenitor Cells and Cardiovascular Outcomes", *New England Journal of Medicine*, Vol. 353, No. 10, pp. 999-1007, 2005. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa043814>
- [15] W. Wojakowski, A. Pyrlík, M. Król, P. Buszman, A. Ochała, K. Milewski, et al., "Circulating Endothelial Progenitor Cells Are Inversely Correlated with In-stent Restenosis in Patients with Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes Treated with EPC-capture Stents (JACK-EPC Trial)", *Minerva Cardioangiologica*, Vol. 61, No. 3, pp. 301-311, 2013.
- [16] A. M. Leone, M. Valgimigli, M. B. Giannico, V. Zacccone, M. Perfetti, D. D'Amario, et al., "From Bone Marrow to the Arterial Wall: The Ongoing Tale of Endothelial Progenitor Cells", *European Heart Journal*, Vol. 30, No. 8, pp. 890-899, 2009. DOI: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp078>
- [17] J. P. T. Higgins, S. Green, Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention. Version 5.1.0 (updated March 2011) [Internet]. London: The Cochrane Collaboration, c2011[cited 2011 Mar]. Available from: www.handbook.cochrane.org. (accessed Jul., 01, 2016)
- [18] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D. G. Altman, Prisma Group. "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses: The PRISMA Statement", *PLoS Medicine*, Vol. 6, No. 7, e1000097, 2009. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- [19] E. Pelosi, G. Castelli, U. Testa, "Endothelial Progenitors", *Blood Cells, Molecules & Diseases*, Vol. 52, No. 4, pp. 186-194, 2014. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bcmd.2013.11.004>
- [20] K. Slim, E. Nini, D. Forestier, F. Kwiatkowski, Y. Panis, J. Chipponi, "Methodological Index for Non Randomized Studies (MINORS): Development and Validation of a New Instrument", *ANZ Journal of Surgery*, Vol. 73, No. 9, pp. 712-716, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>
- [21] Hedges LV, Olkin I. *Statistical Methods for Meta-analysis*. Orlando, FL: Academic Press, 1985.
- [22] Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- [23] S. Erbs, R. Höllriegel, A. Linke, E. B. Beck, V. Adams, S. Gielen, et al., "Exercise Training in Patients with Advanced Chronic Heart Failure (NYHA IIIb) Promotes Restoration of Peripheral Vasomotor Function, Induction of Endogenous Regeneration, and Improvement of Left Ventricular Function", *Circulation: Heart Failure*, Vol. 3, No. 4, pp. 486-494, 2010. DOI: <http://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868992>
- [24] J. A. Gagliardi, N. Maciel, J. L. Castellano, O. Masoli, V. Miksztoewicz, G. Berg, et al., "Relationship between Endothelial Progenitor Cells and Vascular Endothelial Growth Factor and Its Variation with Exercise", *Thrombosis Research*, Vol. 137, pp. 92-96, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.11.012>
- [25] D. Hansen, B. O. Eijnde, M. Roelants, T. Broekmans, J. L. Rummens, K. Hensen, et al., "Clinical Benefits of the Addition of Lower Extremity Low-intensity Resistance Muscle Training to Early Aerobic Endurance Training Intervention in Patients with Coronary Artery Disease: A Randomized Controlled", *Journal of Rehabilitation Medicine*, Vol. 43, No. 9, pp. 800-807, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-0853>
- [26] T. H. Luk, Y. L. Dai, C. W. Siu, K. H. Yiu, H. T. Chan, S. W. Lee, et al., "Effect of Exercise Training on Vascular Endothelial Function in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Randomized Controlled Trial", *European Journal of Preventive Cardiology*, Vol. 19, No. 4, pp. 830-839, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826711415679>
- [27] M. Sandri, M. Viehmann, V. Adams, K. Rabald, N. Mangner, R. Höllriegel, et al., "Chronic Heart Failure and Aging - Effects of Exercise Training on Endothelial Function and Mechanisms of Endothelial Regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) Study", *European Journal of Preventive Cardiology*, Vol. 23, No. 4, pp. 349-358, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487315588391>
- [28] S. Steiner, A. Niessner, S. Ziegler, B. Richter, D.

Seidinger, J. Pleiner, et al., "Endurance Training Increases the Number of Endothelial Progenitor Cells in Patients with Cardiovascular Risk and Coronary Artery Disease", *Atherosclerosis*, Vol. 181, No. 2, pp. 305-310, 2005.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.006>

- [29] E. M. Van Craenenbroeck, V. Y. Hoymans, P. J. Beckers, N. M. Possemiers, K. Wuyts, B. P. Paelinck, et al., "Exercise Training Improves Function of Circulating Angiogenic Cells in Patients with Chronic Heart Failure", *Basic Research in Cardiology*, Vol. 105, No. 5, pp. 665-676, 2010.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00395-010-0105-4>

- [30] E. M. Van Craenenbroeck, G. Frederix, N. Pattyn, P. Beckers, A. H. Van Craenenbroeck, A. Gevaert, et al., "Effects of Aerobic Interval Training and Continuous Training on Cellular Markers of Endothelial Integrity in Coronary Artery Disease: A SAINTEX-CAD Substudy", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 309, No. 11, H1876-1882, 2015.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00341.2015>

- [31] C. J. Kim, "Cardiovascular Diseases and Sports Medicine", *Journal of the Korean Medical Association*, Vol. 54, No. 7, pp. 674-684, 2011.

DOI: <https://doi.org/10.5124/jkma.2011.54.7.705>

- [32] M. L. Pollock, B. A. Franklin, G. J. Balady, B. L. Chaitman, J. L. Fleg, B. Fletcher, et al., "Resistance Exercise in Individuals with and without Cardiovascular Disease: Benefits, Rationale, Safety, and Prescription: An Advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position Paper endorsed by the American College of Sports Medicine", *Circulation*, Vol. 101, No. (7), pp. 828-833, 2000.

- [33] E. Ahn, S. Park, H. Lee, S. Hea, "Effect on Release of Nitric Oxide and the Concentration of Lactate by Difference Exercise Type", *The Korean Journal of Exercise Nutrition*, Vol. 7, No. 3, pp. 291-296, 2003.

- [34] M. J. Pearson, N. A. Smart. "Effect of Exercise Training on Endothelial Function in Heart Failure Patients: A Systematic Review Meta-analysis", *International Journal of Cardiology*, in press, 28 Dec. 2016.

DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.145>

- [35] C. De Biase, R. De Rosa, R. Luciano, S. De Luca, E. Capuano, B. Trimarco, et al., "Effects of Physical Activity on Endothelial Progenitor Cells (EPCs)", *Frontiers in Physiology*, Vol. 4, pp. 414-420, 2014.

DOI: <http://doi.org/10.3389/fphys.2013.00414>

- [36] H. Palmefors, S. DuttaRoy, B. Rundqvist, M. Börjesson, "The Effect of Physical Activity or Exercise on Key Biomarkers in Atherosclerosis-A Systematic review", *Atherosclerosis*, Vol. 235, No. 1, pp. 150-161, 2014.

DOI: <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.026>

- [37] A. Maiorana, G. O'Driscoll, R. Taylor, D. Green, "Exercise and the Nitric Oxide Vasodilator System", *Sports Medicine*, Vol. 33, No. 14, pp. 1013-1035, 2003.

DOI: <https://doi.org/10.2165/00007256-200333140-00001>

김 아 린(Ahrin Kim)

[정회원]



- 2010년 2월 : 이화여자대학교 간호과학과(간호학석사)
- 2013년 8월 : 이화여자대학교 간호과학과(간호학박사)
- 2014년 3월 ~ 현재 : 청주대학교 간호학과 조교수

<관심분야>

여성건강, 건강행위, 건강증진, 시뮬레이션교육

양 인 숙(In-Suk Yang)

[정회원]



- 2008년 8월 : 이화여자대학교 간호과학과 (중환자전문간호전공석사)
- 2013년 2월 : 이화여자대학교 간호과학과 (간호학박사)
- 2012년 3월 ~ 현재 : 경일대학교 간호학과 조교수

<관심분야>

건강증진, 근거중심간호, 심장질환자