

自主神经再平衡与心力衰竭

胡慧慧¹,何勃¹ 综述 李元红²,江洪¹ 审校

1.武汉大学人民医院心内科,湖北 武汉 430060;

2.恩施州中心医院,湖北 恩施 445000

【摘要】 心力衰竭(简称心衰)是许多心脏疾病发展的最终、最严重的临床表现,神经激素激活和自主神经失衡(交感神经兴奋性增强、迷走神经张力降低)是其重要的病理生理特征。通过对自主神经系统的干预实现自主神经再平衡有望改变心衰的历史进程,有可能成为治疗心衰的新途径。

【关键词】 交感神经;迷走神经;刺激;心力衰竭;自主神经再平衡

【中图分类号】 R541.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)08-1050-08

Autonomic rebalance and heart failure. HU Hui-hui¹, HE Bo¹, LI Yuan-hong², JANG Hong¹. 1. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, CHINA; 2. Department of Cardiology, Enshi Central Hospital, Enshi 445000, Hubei, CHINA

【Abstract】 Heart failure (HF) is the ultimate and most serious clinical manifestation of many heart diseases. The activation of neurohormone and the imbalance of autonomic nerve (enhanced sympathetic excitability and decreased vagal tone) are important pathophysiological features. The rebalance of autonomic nervous system through the intervention of autonomic nervous system is expected to change the historical process of heart failure, which may become a new way to treat heart failure.

【Key words】 Sympathetic nerve; Vagus nerve; Stimulation; Heart failure; Autonomic nerve rebalance

心力衰竭(简称心衰)为大多数心脏疾病的终末期临床表现。据统计,慢性心衰患者的死亡率接近于恶性肿瘤,给患者及社会带来极大的经济及医疗负担。冠心病心肌梗死致缺血性心肌病为心衰的最常见病。慢性心衰是心血管领域尚未被攻克的“堡垒”之一,是心血管病的最后“战场”。目前慢性心衰的治疗策略主要有药物治疗和器械治疗,包括对抗神经内分泌激活的药物方案优化、心脏再同步化(CRT)治疗、左心辅助装置和心脏移植的应用等^[1]。然而,药物治疗本身存在长期多药合用副作用增加、药物剂量不易达标、治疗效果个体差异、患者本身依从性差等局限性。心脏再同步化治疗虽能有效改善部分患者症状、纽约心功能(NHFA)分级及心室重塑,但其适应人群有限,部分患者存在无应答现象,并且未能从发病机制着手解决其根本问题^[2]。此外,心脏移植同样存在供体来源少、异体排斥反应、长期服用免疫抑制剂等局限性^[3]。因此,有必要对心衰的治疗新方法进行探索与研究。

正常生理状态下,自主神经系统(ANS)处于复杂的动态平衡中,维持着人体的各种生理活动。但在疾病状态下,如高血压、冠心病、心律失常、心肌病等,由交感神经系统(SNS)和副交感神经系统构成的ANS在心脏调控中出现失衡,即交感神经活性增加或迷走神经活性降低。交感神经活性过度激活,引起神经末梢

分泌高浓度的儿茶酚胺,尤其去甲肾上腺素的分泌过多对心肌细胞产生毒副作用,造成心肌细胞坏死、凋亡、心肌纤维化,最后导致心脏重构和功能失调。交感神经过度激活刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)^[4],致使多种内源性神经-内分泌和细胞因子的激活,增加心脏前后负荷、刺激炎症因子的表达、激活氧化应激损伤通路,致使间质纤维化及心肌细胞结构、功能及表型的改变,引起心脏结构重构及电重构,最终导致心功能降低及心律失常的发生^[5]。随心衰持续发展,交感神经持续兴奋并出现心肌细胞 β 受体下调,其对去甲肾上腺素的反应能力减弱。同时,迷走神经活性持续降低,胆碱能受体M2密度下降,致使心衰自主神经失衡进一步加重,形成恶性循环致使心衰不可逆发展,最终导致泵衰竭及恶性心律失常的发生^[6]。由此可见,心力衰竭是一种复杂的临床综合征,伴有自主神经系统功能失衡,而通过干预自主神经调节使其再平衡,有望改变心衰发展进程,从而达到控制心衰乃至治疗心衰的目的。本文阐述自主神经再平衡在日益普遍和致命的心衰疾病中的重要作用,以及自主神经功能调节将来在心衰治疗中的作用。

1 心脏自主神经的分布

心脏自主神经系统由两个分支组成,即交感神经系统和副交感神经系统,它们在心脏中通过精细调节而相互拮抗。这些分支的神经递质不同,分别通过肾

基金项目:国家自然科学基金重点项目(编号:81530011)

通讯作者:江洪,教授,博士,博士生导师,E-mail:hongj0505@126.com;李元红,教授,博士,硕士生导师,E-mail:lyh0101@vip.163.com

上腺素能受体和毒蕈碱受体对靶组织产生刺激或抑制作用。根据自主神经支配心脏的位置分为外源性和内源性自主神经,外源性自主神经指解剖上位于心脏之外的自主神经,内源性心脏自主神经则由位于心脏表面的神经节丛及连接它们之间的神经网络构成,两者均包含交感和副交感成分。交感神经系统和副交感神经系统会在大脑皮质及下丘脑的支配下,既拮抗又协调的调节器官的生理活动,但其又具有独立性,大多不受意志控制。心脏交感神经起源于中枢,由室旁核、孤束核、延髓头端腹外侧核等核团下传,到达脊髓后在脊柱两侧换元形成许多交感神经节,节后神经纤维可直接支配心、肺、胃、脾等内脏器官,其中由C₆₋₇及T₁₋₂神经节融合而成的星状神经节是交感神经支配心脏的重要通路。支配心脏的迷走神经纤维由第10对脑神经迷走神经往下发出分支心丛,在心脏表面的脂肪垫内神经节丛(GP)换元进一步支配心脏。而位于心脏表面、大血管附近的这些GP以及连接GP的神经纤维构成了内源性心脏自主神经系统。GP是心脏副交感神经节后神经元聚集地,内富含胆碱能神经元,也有少许肾上腺素能神经元,是一个连接、调控外源性和内源性自主神经系统的“整合中心”,参与调控窦性心率、房室传导、心房不应期以及心房颤动的诱发和维持^[7]。此外,最近的研究表明,耳迷走神经(迷走神经在体表的唯一分支)和肾交感神经同样参与心血管系统的调控^[8]。

自主神经系统的交感神经和副交感神经分支都由传入和传出以及中间纤维组成。交感神经支配主要来源于左、右星状神经节。这些纤维沿着心脏的心外膜血管结构进入心肌下层,并延伸至心内膜终于交感神经末梢。副交感神经起源于脑干延髓,作用由左、右迷走神经传导。

2 心衰状态下的自主神经失衡

2.1 交感神经 对心肌损伤或心脏负荷改变的第一反应之一是SNS的激活,从而导致肾上腺素能神经末梢去甲肾上腺素的释放增加和摄取减少。从中枢神经系统发出的交感神经影响了心脏、肾脏和周围血管等几个关键器官。在急性心功能不全时,儿茶酚胺诱导的心室收缩功能和心率增强有助于维持心输出量。交感神经活性增加也导致全身血管收缩和静脉张力增加,两者最初通过增加全身血管阻力和心室前负荷来维持血压。肾血管收缩(主要由血管紧张素II介导)发生于传出小动脉,在肾血流量下降的情况下增加滤过分数,使肾小球滤过率得以维持。去甲肾上腺素和血管紧张素II都能刺激近端肾小管钠的重吸收,这有助于HF的钠潴留和血容量增加。心脏对静脉回流增加的反应是舒张末期容积增加。慢性交感神经刺激可引起心肌细胞肥大、间质增生和重塑,诱

导心肌肥厚,并可能导致左室心腔增大^[9-10]。心脏功能不全时,泵出的血液不能满足机体组织需要,心脏会有其代偿机制,其中最重要的两个代偿机制是交感神经激活和RASS激活。交感神经活化后,神经末梢分泌大量去甲肾上腺素,与 β 受体结合,使外周血管收缩,心肌收缩力增强,心脏前后负荷增加。随着心衰的进展,交感神经末梢分泌的去甲肾上腺素对心肌细胞产生毒性作用,导致心肌细胞凋亡、坏死,心肌间质纤维化,最后心脏处于失代偿期状态。另一方面,交感神经活化也可以进一步激活RASS系统,过度分泌醛固酮,水钠潴留增多,组织血容量再分布。RASS系统过度激活会促进心肌肥厚以及重构。心功能障碍导致心肌组织灌注不足,心功能产生代偿后心肌出现缺血再灌注,此时有活性氧的快速生成,Ca²⁺超载、H⁺堆积代谢发生障碍、线粒体功能障碍,这些都能进一步激活交感神经。交感神经被激活以后,神经末梢以载体介导的方式大量分泌去甲肾上腺素,使原本产生代偿的心肌细胞发生坏死,心律失常事件也易发生,从而使心功能逐渐过渡到失代偿状态。这些诱导交感神经过度激活的因素会促进心衰的发生发展。慢性心衰时,SNS输出增加及去甲肾上腺素和肾上腺素水平升高,导致心脏 β 受体系统的长期兴奋,对衰竭的心脏有不利的影响。

过去几十年的广泛研究证实了心源性 β 受体系统在HF期间发生的分子改变。在慢性心力衰竭(HF)中心肌细胞 β 受体信号和功能明显紊乱,心脏的肾上腺素储备也减少^[11-12]。此外,新出现的证据表明,衰竭心脏中的 β_2 受体信号不同于正常心脏(即它更弥散、非分割,类似于 β_1 受体的促凋亡cAMP信号模式)。重要的是,最重要的、多功能的、无处不在的G蛋白偶联受体激酶(Grks)、Grk2和Grk5的心肌水平和活性在人类和心衰动物模型中均有升高^[13-16]。在慢性心衰中,过量的SNS分泌的儿茶酚胺刺激心肌细胞外 β 受体可触发心肌细胞内Grk2的上调,从而导致心脏 β 受体密度和反应性降低,导致心肌储备耗竭^[17-18]。这种GRK2升高可能是保护心脏免受过度儿茶酚胺(儿茶酚胺)毒性的一种稳态保护机制,因此,慢性心衰患者SNS活性的升高会增强GRK2介导的心脏 β_1 受体、 β_2 受体脱敏以及 β_1 受体的下调,从而导致心脏肾上腺素和肌力储备的进行性丧失,这是心衰的标志分子异常^[15]。

2.2 迷走神经 心脏的副交感神经控制是调节心脏正常功能的重要组成部分,但心脏副交感神经支配的解剖过程尚不清楚。之后进行了相关研究,用组织化学方法对10只猪心脏进行染色,将其解剖后立即将心脏置于乙酰胆碱缓冲液中,乙酰胆碱与乙酰胆碱酯酶沉淀,可识别胆碱能神经,并对心房、心室的心外膜和心内膜表面进行了神经厚度和密度的检测。结

果显示心房和心室的心外膜和心内膜表面受副交感神经支配^[19]。副交感神经支配的密度在心脏的心外膜、心内膜表面都是不均匀的。心外膜与心内膜区域相比,神经支配较少,这一点支持了其功能上的重要性。支配心脏的迷走神经起源于延髓运动核、疑核和两核之间网状结构内的神经细胞,其颈心支的下支入胸腔与交感神经节后纤维一起组成心脏神经丛,到达心脏神经丛或心内神经节后,与这些部位的神经元形成突触连接,迷走神经节前纤维释放乙酰胆碱(Ach),激活烟碱受体,并发出节后神经纤维,节后神经纤维再沿心脏表面穿过心室肌到达心内膜迷走神经,在生理状态下与交感神经多有拮抗作用,处于复杂的动态平衡中。当这种平衡被打破时,迷走神经活性通常降低。既往研究表明,心衰患者的副交感神经流出减少导致心率增加和心率变异性降低(HRV),两者都与死亡率增加有关^[20]。在人体衰竭的左心室中,M受体刺激具有独立的负调节作用,并能拮抗 β 肾上腺素能刺激产生的作用^[21]。目前已有研究表明,迷走神经刺激在整个心脏内对复极离散度有不同的作用。至关重要的是,最近发现迷走神经刺激会在心室产生一氧化氮。这种神经激活释放的一氧化氮具有抗心律失常的作用,这表明 ULPHANI 等^[19]目前的研究应该与其他神经递质结合起来。

2.3 神经递质 调节心脏功能的神经递质主要有去甲肾上腺素(NE)和乙酰胆碱(Ach)。心源性去甲肾上腺素含量的减少是HF交感神经紊乱的第一个客观证据。大部分释放到突触间隙的NE都会被突触前去甲肾上腺素转运体重新摄取到神经末梢,再循环到突触前小泡中,或者通过单胺氧化酶在胞浆中代谢。一小部分递质逃脱神经元摄取和局部代谢,扩散或溢出血管,在那里可以预测交感神经流出的水平^[22]。心力衰竭时,一些心肌细胞和成纤维细胞等表达的肽类生长因子能够诱导其自身的生长,并调节相关基因的表达。血流动力学超负荷、去甲肾上腺素的释放都能够促进此类因子表达。1992年,MANN等^[23]证明,在细胞水平上,肾上腺素刺激导致cAMP介导的细胞钙超载,从而降低心肌细胞的生存活力。MANN等^[23]最近提出心脏交感神经密度受神经生长因子表达的严格调控,并在实验大鼠模型中证明,长期暴露于高血浆NE浓度可引起心肌神经生长因子水平降低,随后导致交感神经纤维的丢失。心衰时内皮细胞分泌的内皮素,除血流动力学效应外,还可导致心肌细胞肥大增生,参与心脏重构过程,并且其他血液循环中的炎症因子、肿瘤坏死因子也可参与到心衰的病理生理过程中去。1984年,TCJL等^[25]报道,血浆去甲肾上腺素水平比其他通常测量的心脏功能指标更能指导慢性充血性心力衰竭患者的预后。最近对血浆NE和血浆

脑钠肽的分析表明,脑钠肽与发病率和死亡率的关系比去甲肾上腺素更强,而且随着时间的推移,这些神经激素的变化与发病率和死亡率的相应变化有关。应该指出的是,血浆去甲肾上腺素水平的测定是对SNS活性的粗略评估,因为在神经末梢释放的去甲肾上腺素只有20%可以进入血液,随后在血液中通过循环清除^[26-27]。在充血性HF等可能出现异常清除的情况下,NE溢出率比血浆NE浓度更准确地反映交感神经活动。血浆去甲肾上腺素的动力学分析可用来估计全身和个体器官的交感神经活动。HF患者交感神经活动存在明显的区域差异。心脏和肾脏去甲肾上腺素溢出增加,而肺去甲肾上腺素溢出正常,肾上腺髓质活性在HF患者中也增加了^[28]。心、肾去甲肾上腺素外溢增加的发现有重要的病理生理和治疗意义。

3 自主神经再平衡治疗心衰

SNS的激活和副交感神经系统的抑制一直被认为是HF临床综合征的表现,可能是心脏功能改变引起的血流动力学改变的结果。许多干预这种激活模式的药物和装置已经被研究,可分别作为改变HF自然进程的治疗手段。大多数关于SNS在HF发生和预后中作用的数据来自于对心室扩张和射血分数(EF)降低的研究。

3.1 交感神经干预

3.1.1 β 受体拮抗剂 β 受体阻滞剂能够逆转心室重塑,降低HF患者的死亡率。因此,建议对所有目前或先前出现HF症状且EF降低的患者使用3种 β 阻滞剂中的1种(比索洛尔、卡维地洛缓释剂、琥珀酸美托洛尔),以降低死亡率。交感神经激活程度与死亡率之间的关系^[25,29]增加了一种可能性,即更完全的肾上腺素能阻断剂可能会对预后产生更大的益处。COHN等^[30]研究提示SNS的中枢抑制在HF患者中可能不安全。可想而知,受体抑制可能比中枢抑制SNS(刺激心脏和外周血管收缩作用)耐受性更好。另外, β 受体阻滞剂对HF的药理作用,至少一部分是通过一种不同于抑制交感神经的机制来实现的。 β_1 受体阻断剂抑制肾素和降低血管紧张素II水平可能是 β 受体阻滞剂疗效的重要机制之一^[31]。 β 受体阻滞剂对HF患者的有益作用机制,以及它们是通过减少交感神经过度活动而起作用,还是完全通过心率减慢发挥作用,这些问题仍然存在。在轻度至重度慢性心衰患者中,静息心率升高与全因死亡和心血管死亡的风险增加有关^[32-33]。同样,研究人员使用If抑制剂进行Shift实验研究,在收缩性HF中,发现慢性心衰窦性心律患者与心率最低的患者相比,心血管病死亡率以及住院的风险高出2倍^[34]。 β 受体阻滞剂治疗可能会抵消心衰患者心动过速的有害影响,从而降低患者住院率和死亡率。

3.1.2 肾交感神经消融 原发性高血压患者其支配肾脏的交感神经被过度激活,交感神经的传出刺激肾素释放,增加肾小管对钠的重吸收,减少肾血流量。肾脏的传入信号调节交感神经中枢传出,从而直接导致神经源性高血压。最近研制的经血管导管技术可以使射频能量在肾动脉腔内传递,进入肾动脉外膜的肾神经,导致肾脏选择性失神经。对一例59岁未经控制的男性高血压患者进行首次肾动脉消融结果表明^[35],交感神经活性减少,肾素释放降低,而中枢交感神经流出也减少。此外,随访30 d,与基础水平相比,全身NE分泌下降了42%,右肾和左肾NE分泌分别下降了75%和48%。最后,尽管两种降压药物已经停用,患者平均静息血压从基线的161/107 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)降至30 d时的141/90 mmHg,1年时降至127/81 mmHg。血压的下降伴随着心脏MRI测量左室质量的减少。实验研究表明,肾去交感神经对改善慢性心衰的神经激素失调有一定的作用。REACH临床研究中,DAVIES等^[36]首次发现肾去交感神经可安全有效地治疗心衰,不仅明显改善收缩性心衰患者的生活质量,而且对患者的血压没有明显影响。此外,DIASTOLE多中心随机对照试验也得出了通过肾去交感神经调节交感神经系统活性可改善心衰患者临床状态的结论,提示未来肾去交感神经术可能成为治疗心衰的新策略。另外,江洪教授团队首次提出“心-肾交感神经环路”,心与肾交感神经之间有着某种潜在的联系。肾交感神经消融可以降低全身以及心脏交感神经系统的活性,其作用机制很可能是减弱肾交感的传入神经对中枢神经系统的反馈作用,从而抑制中枢交感神经的活性,最终降低心脏和系统交感神经的活性。

3.2 副交感神经干预 自主神经功能紊乱是心力衰竭的重要表现之一。在心力衰竭的状态下,心脏交感神经兴奋,大量释放去甲肾上腺素,血浆中的去甲肾上腺素增加,导致心率加快,心脏耗氧量增加,外周阻力和心室后负荷增加,最后导致心室重塑。副交感神经的作用是减慢心率,减弱心肌收缩力,从而起到与交感神经拮抗的作用。而在心力衰竭的状态下,迷走神经兴奋减弱,受体的密度下降,换元减少。迷走神经的抑制,削弱了对交感神经的拮抗作用,进一步加剧了交感神经对心脏的损害作用。因此对副交感神经进行刺激、增强副交感神经兴奋成为治疗心衰的重要策略。

3.2.1 迷走神经刺激 刺激迷走神经成为治疗心力衰竭的重要手段,其可能的机制包括减慢心率,调节NO、抗炎、拮抗交感神经等。在临床上用的最多的是干预右侧迷走神经来治疗心力衰竭^[37]。最近DICARLO等^[38]和PREMCHAND等^[39]将患者分为左侧

迷走神经刺激组和右侧迷走神经刺激组,两组在治疗心力衰竭上都具有明显效果,而不良反应发生率差异无统计学意义。长期随访结果显示,左心室射血功能及舒张末期容积差异无统计学意义。LI等^[40]也证实了左右两侧迷走神经刺激均可以明显延长猪心肌激动时间,左侧迷走神经刺激与右两侧迷走神经刺激相比,差异无统计学意义。

越来越多的研究证明迷走神经刺激可以有效治疗心力衰竭,改善心脏功能。赵爽等^[41]于2004年发现迷走神经刺激可以改善心力衰竭小鼠的心功能。与对照组相比,迷走神经刺激可以降低基础心率20~30次/min。血流动力学发生明显改变,病死率也从50%下降至14%。近期的一项研究中把心力衰竭患者分为左侧迷走神经刺激组和右侧迷走神经刺激组,6个月后,与基线相比,两组的射血分数平均值分别增加了4.5%、77%。因此可以得出结论,迷走神经活动减少与HF患者死亡率增加有关。许多研究者已经证明,通过迷走神经刺激恢复自主神经调节功能可以提高HF动物模型的存活率^[42-43]。最近,一项多中心、开放的II期安全性和可行性研究报告使用右颈迷走神经刺激与心脏循环同步,结果提示对严重收缩功能障碍的慢性心力衰竭(CHF)患者施行慢性迷走神经刺激术(VNS)是安全的、耐受性强的,可改善生活质量和左室功能^[44]。另外,自主神经调节疗法(ART)以增强心力衰竭患者心肌功能的研究使用网络迷走神经刺激治疗系统,提供了关于自主神经治疗在左室功能障碍和慢性症状性心衰患者中作用的补充信息。ANTHEM-HF关于ART的调节位点和强度应该提供更多和有价值的信息。所有这些通过迷走神经刺激来改善自主神经调节功能使其再平衡,进一步推进了神经激素和自主神经失衡假说。

3.2.2 脊髓神经刺激 19世纪60年代,脊髓神经刺激最早用于治疗晚期癌症导致的疼痛^[45]。有文献报道脊髓神经刺激可以有效治疗心力衰竭。2005年,ISSA等报道^[46]了在心力衰竭的动物模型中脊髓神经刺激可以有效逆转左心室扩张,改善心功能。脊髓神经刺激可以有效降低犬心力衰竭导致的室性心律失常。心律失常的发生率比对照组下降50%,可以明显减慢窦性心律和收缩压,延长PR间期,且效果明显优于卡维地洛组及对照组。在心力衰竭的患者中进行脊髓神经刺激,发现患者的心功能明显改善,6 min步行距离明显增加。心力衰竭的发展主要涉及两个关键过程,即心肌细胞凋亡、坏死和神经内分泌系统过度激活。脊髓神经刺激治疗心力衰竭可能的机制是阻断了神经内分泌系统的过度激活。脊髓神经刺激可以明显抑制交感神经活性,并增加迷走神经张力,减少去甲肾上腺素的释放,起到减慢心率和降低血压的作用。

3.2.3 颈动脉窦刺激 压力感受器已经商业化,目前正在进行临床测试。一种植入式颈动脉窦刺激器(CVRx、Minneapolis、Mn)被用于治疗难治性高血压患者的实验研究。刺激器植入术包括手术暴露颈动脉窦和双侧颈动脉外膜表面放置电极。这些引线是皮下埋藏,连接的植入型刺激装置放置在锁骨下、皮下位置的前胸壁。然后,在两个颈动脉窦上同时启动压力反射激活,增加电压,直到达到慢性刺激水平为止^[47]。2015年,CVRx公司生产了一款可以刺激颈动脉窦的植入性设备,取名Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System。最近的一项欧洲多中心可行性研究表明^[48],Rheos装置可持续地降低耐受性高血压患者的血压,这种独特的治疗方法为这些高危患者提供了一个安全的个体化治疗方案。目前正在进行几项试验,探讨压力感受器激活疗法在HF患者中的作用。机体通过颈动脉窦的压力感受器对血压进行监测。压力感受器感受的刺激并不是血压,而是血管壁的牵张刺激。兴奋经传入神经传入孤束核,通过传出神经兴奋迷走神经,进而减慢心率,扩张血管减轻左心室后负荷。近年来颈动脉窦刺激的研究成为心脏电生理方面的热点之一。心脏电生理方面的专家开始使用Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System来研究颈动脉窦刺激对血流动力学的影响时发现,正常的狗,颈动脉窦持续刺激一周后,动脉血压从93 mmHg锐减至75 mmHg,心率明显降低,NE水平也降低了大约50%,这表明颈动脉窦刺激明显抑制了交感神经活性^[49]。美国的Abraham教授报道了颈动脉窦刺激对心力衰竭患者的治疗效果,76例患者作为处理组,70例患者作为对照组,颈动脉窦刺激治疗6个月,安全性高达97.2%,无重大并发症。且治疗后6 min步行实验[(59.6±14) m]与治疗前[(1.5±13.2) m]比较差异有统计学意义。心衰标志物BNP也明显下降。进一步证实了颈动脉窦刺激可以明显抑制交感神经活性以及增加迷走神经活性。目前颈动脉窦刺激治疗心力衰竭的相关临床研究仍在进行中,将进一步揭示颈动脉窦刺激治疗心力衰竭的详细机制,并将继续研究颈动脉窦刺激治疗心衰的安全性。

3.2.4 心脏神经节丛(GP)刺激 神经节丛是心脏副交感神经的节后神经元聚集地,不仅可以作为心脏和迷走神经之间的“联络站”,更被视为心脏内在自主神经和心脏外在自主神经的“整合中心”。ZHANG等^[50]选择性房室结GP刺激在犬心房颤动和心力衰竭模型中取得了一致的室速减慢和心室功能的改善,证实了前期的假设,但心室功能的改善是否与GP刺激的抗炎作用有关还有待进一步的研究。有研究进一步证明低强度的GP刺激可显著降低血清中三种炎症细胞因子即C反应蛋白、白细胞介素-6和HMGB1的水平,这

可能是由于副交感神经张力增强所致(血清ACh升高)^[51]。前期研究发现,不同强度刺激心脏神经节丛会对心脏产生不同的影响。心脏神经节丛高强度刺激,可以显著延长心室各部位的有效不应期(ERP)和动作电位时程(APD),从而抑制室性心律失常的发生。在急性心肌缺血模型中心脏神经节丛低强度刺激,血清乙酰胆碱水平显著增加,室性心律失常的发生率降低。随后胡慧慧等^[52]研究发现,在急性心衰犬模型中低强度的心脏GP刺激6 h可以有效降低血清B型脑钠肽(BNP)、去甲肾上腺素(NE)、血管紧张素II(Ang II)的水平,并显著下调c-fos和NGF的表达。从而证明低强度GP刺激6 h可以降低交感神经活性和减弱肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,与对照组相比,心梗后心衰犬的心功能得到了有效的改善。GP刺激改善心衰后心脏功能可能的机制是持续刺激副交感神经,使副交感神经活性增加,以起到改善心功能的作用。目前低强度GP刺激治疗心力衰竭改善心功能这一治疗策略正处于动物实验阶段,对于临床治疗需要进一步证明其安全性和有效性。

3.3 心衰运动训练与自主神经 众所周知,ANS活性的增强也会导致周围神经肌病,这在一定程度上可能是由于ANS介导的血管收缩限制了骨骼肌在静息和运动期间的血流量,导致低灌注/缺血、促肾上腺皮质激素释放以及慢性炎症的发生^[53]。然而,运动训练一方面可以增加正常人的静息迷走神经张力,减少交感神经冲动;另一方面,运动训练可以改善心衰患者的中枢血流动力学参数和骨骼肌的表现,使心衰患者单用或联合 β 受体阻滞剂治疗后的ANS活动减少,从而减少全因和心血管死亡率^[54]。实验研究表明,动物运动训练能改善其心脏 β 受体信号和功能,增加心脏的肾上腺素和肌力储备,并帮助恢复正常的SNS功能活性和循环中的儿茶酚胺水平^[55]。COATS等^[56]研究表明,运动不仅改善了HF患者的氧摄入量峰值,而且还降低了SNS激活标志物(去甲肾上腺素和心率变异性)。HF-ACTION研究发现,对心衰患者和左室功能降低的患者来说,运动训练降低主要终点全因死亡风险或全因住院率,单差异无统计学意义^[57]。还有研究表明,有氧运动通过上调心脏交感神经元NET表达,恢复交感神经末梢NE释放量和心肌布局NE含量,从而改善心衰后交感神经功能紊乱状态^[58]。更为重要的是,有氧运动可能促使心衰后交感神经分布的异质性趋于正常,心肌电稳定性增加,心源性猝死发生率下降。因此,运动改善交感神经重塑不仅有利于心衰患者心功能的恢复,而且可降低MI后的死亡率。

4 展望

尽管现有研究对ANS在心力衰竭的作用有了深

刻的认识,但仍有几个问题还未得到充分理解,需要进一步研究。最重要的问题是ANS的激活是HF的驱动者,还是仅仅是疾病进展的结果。其他一些重要问题包括,慢性心衰中SNS激活的最佳拮抗作用、 β 受体阻滞剂治疗反应的异质性机制、可供开发的新的药理机制、药物使用得当时是否仍需使用器械治疗、在HF的哪个阶段适应性的交感神经激活变得有害并开始在疾病的进展中发挥关键作用、在HF哪个阶段预防策略会更有效等。因此还需要进行前瞻性干预研究,以便将ANS的测量和调节如何纳入HF患者的诊断、风险评估和治疗中达成一致意见。

近年来,何文博等^[59]的研究发现,GP刺激心肌梗死后犬,对其心脏的功能及电生理有显著影响。高强度GP刺激显著延长心室各部位有效不应期(ERP)及动作电位时程(APD)并降低ERP及APD的空间离散度^[60],可能对室性心律失常有抑制作用。而低强度GP刺激对梗后心衰犬的心功能有保护作用,并能抑制自主神经重构,从而改变心衰的发生发展^[52]。研究者们期望将来会有一个微型GP刺激仪,类似植入起搏器那样,可以投入到临床实验中,为心衰诊治提供新的方法。Marshall韧带是自主神经支配心脏的一个重要通路,消融Marshall韧带可以减弱左侧星状神经节(LSG)刺激引起的心率增快、血压增高及心室ERP的缩短,进而减少室性心律失常的发生率,从而预防长QT综合征致心脏性猝死的发生^[61]。所以,是否可以通过消融Marshall韧带减少急性心肌缺血后心衰的发生发展,尚待进一步研究。另外,N型通道(Nccs)通过调节钙通道在SNS激活中发挥重要作用,钙通道可触发外周交感神经终末释放神经递质。YAMADA等^[62]研究了Nccs阻断剂预防心衰合并致死性心律失常的发生。Nccs阻断剂引起的交感神经活性降低,可能影响交感与副交感神经的相互作用,从而改善副交感神经活性的降低。因此,对治疗、预防与慢性心力衰竭相关的致死性心律失常的药理干预的研究,可作为开发新的药理治疗的基础。选择性阻断Nccs的药物在预防心力衰竭患者的致死性心律失常死亡方面可能有临床应用价值,从而改善心衰的预后。

CHF在世界范围内越来越普遍,并与严重的发病率和死亡率有关。在预后不良的危险因素中,运动不耐受和摄氧能力下降都是CHF患者的主要特征^[63]。多系统功能异常,如心肺功能障碍、骨骼肌病、肾损伤和大量循环神经内分泌、凝血、免疫和炎症因子,可能是CHF患者运动能力受损的原因之一^[64]。全身运动是一种综合性的治疗手段,它有效地解决了CHF患者的大部分复杂的病理生理机制。目前的研究证据一致认为,运动训练是缓解心衰患者乏力和呼吸困难的

关键因素^[65]。基于运动的心脏康复,主要缺点仍然是对高效率运动水平的依从性低。此外,严重的心衰患者(NYHA III/IV级)或一些患有多种并发症的患者,从一开始就可能无法完成较低水平的身体锻炼。因此,有人研究出下肢肌肉功能电刺激(FES)对心衰患者的预后影响。其研究表明,为期6周的FES训练可以降低心衰患者住院治疗的风险,而不影响死亡率^[66]。FES对于不能或不愿意从事常规运动计划的CHF患者来说,似乎是一种适用的、耐受性好、安全的治疗方法,但其长期影响仍有待于证实。

总之,随着药物干预心衰研究的不断深入,选择性Nccs阻断剂等药物疗法很可能为临床实践中提供改善心衰预后的一个新的靶点。而针对自主神经再平衡的微型GP刺激仪、选择性消融Marshall韧带、FES训练等非药物干预疗法,也可能成为今后临床实践中治疗心衰及改善心衰预后的一种新的有效方法。

参考文献

- [1] YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2013, 62(16): 1495-1539.
- [2] YAP LB, QADIR F, NGUYEN STB, et al. The clinical benefit of cardiac resynchronization therapy for narrow QRS compared to broad QRS complex patients [J]. *International Journal of Cardiology*, 2015, 183: 178-179.
- [3] MEHRA MR, KOBASHIGAWA J, STARLING R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006 [J]. *Journal of Heart & Lung Transplantation*, 2006, 25(9): 1024-1042.
- [4] WANG H, HUANG BS, GANTEN D, et al. Prevention of sympathetic and cardiac dysfunction after myocardial infarction in transgenic rats deficient in brain angiotensinogen [J]. *Circulation Research*, 2004, 94(6): 843.
- [5] LEENEN FH. Brain mechanisms contributing to sympathetic hyperactivity and heart failure [J]. *Circulation Research*, 2007, 101(3): 221-223.
- [6] SCHWARTZ PJ, FERRARI GMD. Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure [J]. *Heart Failure Reviews*, 2011, 16(2): 101-107.
- [7] HOU Y, SCHERLAG BJ, LIN J, et al. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, 50(1): 61-68.
- [8] YU L, WANG S, ZHOU X, et al. Chronic intermittent low-level stimulation of tragus reduces cardiac autonomic remodeling and ventricular arrhythmia inducibility in a post-infarction canine model [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2016, 2(3): 330-339.
- [9] BABICK A, ELIMBAN V, ZIEROTH S, et al. Reversal of cardiac dysfunction and subcellular alterations by metoprolol in heart failure

- due to myocardial infarction [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2013, 228(10): 2063-2070.
- [10] COLUCCI WS. The effects of norepinephrine on myocardial biology: Implications for the therapy of heart failure [J]. *Clinical Cardiology*, 1998, 21(S1): 20-24.
- [11] PORT JD, BRISTOW MR. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure [J]. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology*, 2001, 33(5): 887-905.
- [12] NIKOLAEV VO, MOSHKOV A, LYON AR, et al. β -adrenergic receptor redistribution in heart failure changes cAMP compartmentation [J]. *Science*, 2010, 327(5973): 1653-1657.
- [13] LYMPEROPOULOS A, BATHGATE A. Pharmacogenomics of the heptahelical receptor regulators G-protein-coupled receptor kinases and arrestins: the known and the unknown [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(3): 323-341.
- [14] RENGO G, LYMPEROPOULOS A, LEOSCO D, et al. GRK2 as a novel gene therapy target in heart failure [J]. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology*, 2011, 50(5): 785-792.
- [15] RENGO G, PERRONE-FILARDI P, FEMMINELLA GD, et al. Targeting the β -adrenergic receptor system through G-protein-coupled receptor kinase 2: a new paradigm for therapy and prognostic evaluation in heart failure: from bench to bedside [J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(3): 385-391.
- [16] ROCKMAN HA, KOCH WJ, LEFKOWITZ RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function [J]. *Nature*, 2002, 415(6868): 206-212.
- [17] FLORAS JS. The "unsympathetic" nervous system of heart failure [J]. *Circulation*, 2002, 105(15): 1753-1755.
- [18] RENGO G, LYMPEROPOULOS A, KOCH WJ. Future G protein-coupled receptor targets for treatment of heart failure [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2009, 11(4): 328-338.
- [19] ULPHANI JS, CAIN JH, INDERYAS F, et al. Quantitative analysis of parasympathetic innervation of the porcine heart [J]. *Heart rhythm*, 2010, 7(8): 1113-1119.
- [20] FOX K, BORER JS, CAMM AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, 50(9): 823-830.
- [21] NEWTON GE, PARKER AB, LANDZBERG JS, et al. Muscarinic receptor modulation of basal and beta-adrenergic stimulated function of the failing human left ventricle [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(12): 2756-2763.
- [22] MEREDITH IT, EISENHOFER G, LAMBERT GW, et al. Cardiac sympathetic nervous activity in congestive heart failure. Evidence for increased neuronal norepinephrine release and preserved neuronal uptake [J]. *Circulation*, 1993, 88(1): 136-145.
- [23] MANN DL, KENT RL, PARSONS B, et al. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte [J]. *Circulation*, 1992, 85(2): 790-804.
- [24] KIMURA K, KANAZAWA HM, KAWAGUCHI MH, et al. Norepinephrine-induced nerve growth factor depletion causes cardiac sympathetic denervation in severe heart failure [J]. *Autonomic Neuroscience*, 2010, 156(1-2): 27-35.
- [25] TCJL T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure [J]. *New England Journal of Medicine*, 1984, 311(13): 819-823.
- [26] ESLER M, JENNINGS G, KORNER P, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover [J]. *Hypertension*, 1988, 11(1): 3-20.
- [27] ESLER M, JENNINGS G, LAMBERT G, et al. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions [J]. *Physiological Reviews*, 1990, 70(4): 963-985.
- [28] HASKING GJ, ESLER MD, JENNINGS GL, et al. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity [J]. *Circulation*, 1986, 73(4): 615-621.
- [29] ANAND IS, FISHER LD, CHIANG YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) [J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1278-1283.
- [30] COHN JN, PFEFFER MA, ROULEAU J, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON) [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2003, 5(5): 659-667.
- [31] CAMPBELL DJ, AGGARWAL A, ESLER M, et al. beta-blockers, angiotensin II, and ACE inhibitors in patients with heart failure [J]. *Lancet*, 2001, 358(9293): 1609-1610.
- [32] POCOCK SJ, WANG D, PFEFFER MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure [J]. *European Heart Journal*, 2006, 27(1): 65-75.
- [33] POOLE-WILSON PA, URETSKY BF, THYGESEN K, et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial [J]. *Heart*, 2003, 89(1): 42-48.
- [34] BÅ HM M, SWEDBERG K, KOMAJDA M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9744): 886-894.
- [35] SCHLAICH MP, SOBOTKA PA, KRUM H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension [J]. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361(9): 932.
- [36] DAVIES JE, MANISTY CH, PETRACO R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study [J]. *International Journal of Cardiology*, 2013, 162(3): 189-192.
- [37] BRACK KE, COOTE JH, NG GA. Quantitative analysis of the parasympathetic innervation of the porcine heart [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(8): 1113-1119.
- [38] DICARLO L, LIBBUS I, AMURTHUR B, et al. Autonomic regulation therapy for the improvement of left ventricular function and heart failure symptoms: the ANTHEM-HF study [J]. *Journal of Cardiac Failure*, 2013, 19(9): 655-660.
- [39] PREMCHAND RK, SHARMA K, MITTAL S, et al. Extended follow-up of patients with heart failure receiving autonomic regulation therapy in the ANTHEM-HF study [J]. *Journal of Cardiac Failure*, 2015, 22(8): 639-642.
- [40] LI M, ZHENG C, SATO T, et al. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats [J]. *Circulation*, 2004, 109(1): 120-124.
- [41] 赵爽, 唐闽, 张澍. 迷走神经刺激治疗心力衰竭研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(5): 499-502.
- [42] SABBAH HN, ILSAR I, ZARETSKY A, et al. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure [J]. *Heart Failure Reviews*, 2011, 16(2): 171-178.

- [43] ZHANG Y, POPOVIC ZB, BIBEVSKI S, et al. Chronic vagus nerve stimulation improves autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure progression in a canine high-rate pacing model [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(6): 692-699.
- [44] DE FERRARI GM, CRIJNS HJGM, BORGGREFE M, et al. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure [J]. *European Heart Journal*, 2011, 32(7): 847.
- [45] SHEALY CN, MORTIMER JT, RESWICK JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report [J]. *Anesthesia & Analgesia*, 1967, 46(4): 489-491.
- [46] ISSA ZF, ZHOU X, UJHELYI MR, et al. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model [J]. *Circulation*, 2005, 111(24): 3217-3220.
- [47] KRUM H, SOBOTKA P, MAHFOUD F, et al. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system [J]. *Circulation*, 2011, 123(2): 209-215.
- [48] SCHEFFERS IJ, KROON AA, SCHMIDL J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010, 56(15): 1254-1258.
- [49] LOHMEIER TE, IRWIN EDROSSING MA, SERDAR DJ, et al. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension [J]. *Hypertension*, 2004, 43(2): 306-311.
- [50] ZHANG Y, POPOVIĆ ZB, KUSUNOSE K, et al. Therapeutic effects of selective atrioventricular node vagal stimulation in atrial fibrillation and heart failure [J]. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2013, 24(1): 86-91.
- [51] HE B, LU Z, HE W, et al. Low-intensity atrial ganglionated plexi stimulation decreases the serum level of inflammatory factors in canine [J]. *Heart Lung & Circulation*, 2015, 24(4): 407-410.
- [52] 胡慧慧, 罗达, 秦智亮, 等. 心脏神经节丛刺激对急性心肌梗死后心力衰竭犬心脏功能及自主神经重构的影响[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32(1): 73-77.
- [53] NEGRAO CE, MIDDLEKAUFF HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure [J]. *Heart Failure Reviews*, 2008, 13(1): 51-60.
- [54] FRAGA R, FRANCO FG, ROVEDA F, et al. Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2007, 9(6-7): 630-636.
- [55] LEOSCO D, RENGO G, IACCARINO G, et al. Exercise training and beta-blocker treatment ameliorate age-dependent impairment of beta-adrenergic receptor signaling and enhance cardiac responsiveness to adrenergic stimulation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(3): H1596.
- [56] COATS AJ, ADAMOPOULOS S, RADAELLI A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function [J]. *Circulation*, 1992, 85(6): 2119-2131.
- [57] PIÑA IL, LIN L, WEINFURT KP, et al. Hemoglobin, exercise training, and health status in patients with chronic heart failure (from the HF-ACTION randomized controlled trial) [J]. *American Journal of Cardiology*, 2013, 112(7): 971-976.
- [58] 周义义, 李晓霞. 运动对慢性心力衰竭大鼠心脏交感神经功能的调节——去甲肾上腺素转运蛋白的作用[J]. *体育科学*, 2012, 32(3): 67-73.
- [59] 何文博. 心脏自主神经调控对室性心律失常的影响[D]. 武汉: 武汉大学, 2012.
- [60] HE B, LU Z, HE W, et al. The effects of atrial ganglionated plexi stimulation on ventricular electrophysiology in a normal canine heart [J]. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 2013, 37(1): 1-8.
- [61] WANG S, LU Z, HE W, et al. Selective ablation of the ligament of Marshall reduces the prevalence of ventricular arrhythmias through autonomic modulation in a cesium-induced long QT canine model [J]. *Jacc Clinical Electrophysiology*, 2016, 2(1): 97-106.
- [62] YAMADA Y, KINOSHITA H, KUWAHARA K, et al. Inhibition of N-type Ca²⁺ channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure [J]. *Cardiovascular Research*, 2014, 104(1): 183-193.
- [63] PRESCHER S, SCHOEBEL C, KOEHLER K, et al. Prognostic value of serial six-minute walk tests using tele-accelerometry in patients with chronic heart failure: A pre-specified sub-study of the TIM-HF-Trial [J]. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2016, 23(2 suppl): 21-26.
- [64] KARAVIDAS A, ARAPI SM, PYRGAKIS V, et al. Functional electrical stimulation of lower limbs in patients with chronic heart failure [J]. *Heart Failure Reviews*, 2010, 15(6): 563-579.
- [65] DÖRR M. Exercise training as a key component of heart failure therapy [J]. *Herz*, 2015, 40(2): 206-214.
- [66] KADOGLU NP, MANDILA C, KARAVIDAS A, et al. Effect of functional electrical stimulation on cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure [J]. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2017, 24(8): 902727100.

(收稿日期:2018-06-04)