

专家
介绍

陈柯萍,女,医学博士,主任医师,博士生导师,现就职于国家心血管病中心阜外医院心律失常中心。以心律失常诊断和治疗为业务特长,尤其在心脏起搏器治疗心动过缓、植入型心律转复除颤器(ICD)预防心脏性猝死和心脏再同步治疗(CRT)心力衰竭等领域积累了丰富的经验。现任中华医学会心电生理和起搏分会委员会副秘书长、中华医学会心电生理和起搏分会电生理女医师联盟主席、中国医师协会心律学专业委员会副总干事、卫生部心血管介入技术管理专家组成员。担任《中华心律失常学杂志》、《中国循环杂志》、《中国心脏起搏与电生理杂志》、《心电循环杂志》等多个杂志编委,还参与了国内多部心律失常领域的指南制定。

迷走神经刺激在慢性心力衰竭中的应用

陈若菡,陈柯萍*

(中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心,心血管疾病国家重点实验室,阜外医院心律失常中心,北京 100037)

[摘要] 在心衰的发生和发展过程中,不仅存在交感神经的激活,而且存在副交感神经功能减退。动物研究显示迷走神经刺激有助于逆转心衰的心室重构,提高迷走神经张力有助于增加心衰患者心肌内 NO 合成、减少炎症因子和增加缝隙蛋白的表。CardioFit 和 ANTHEM-HF 等临床研究证实迷走神经刺激(vague nerve stimulation,VNS)的安全性及有效性。但新近发布的 NECRAR-HF 研究未能证实 VNS 在改善心脏重构和提高心功能的作用。更大样本量的随机对照研究有助于进一步证实 VNS 的疗效。

[关键词] 迷走神经刺激;心力衰竭

[中图分类号] R541.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)04-406-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20160405

Application of vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure

Chen Ruohan, Chen Keping*

(Cardiac Arrhythmia Center, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

[Abstract] Chronic heart failure (HF) is associated with autonomic dysregulation characterized by as sustained increase in sympathetic drive and by withdrawal of parasympathetic activity. Experimental data have demonstrated that stimulation of the vagus nerve is able to reverse ventricular remodeling of the failing heart. There is also evidence that increasing parasympathetic activity may stimulate the production of nitric oxide, reduce the devastating inflammatory process and increase the myocardial expression of gap junction proteins in HF. Several clinical trials including CardioFit and ANTHEM-HF have proven the safety and effectivity of vague nerve stimulation (VNS) in HF patient. But recently published data from NECTAR-HF trial failed to demonstrate a significant effect on cardiac remodeling and function capacity in HF patient. A prospective randomized trial with a larger patient cohort is needed to confirm the beneficial results of VNS.

[Key words] vague nerve stimulation; heart failure

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(04):406-410]

心力衰竭(心衰)是指由于心脏发生了结构和(或)功能性异常,损害了心室的充盈和(或)射血能

力而导致的临床综合征。目前,心衰治疗已不局限于改善症状,而是希望改善生存率。研究显示,持续的神经内分泌异常激活以及心肌重构是心衰发生发展的基本机制。神经内分泌包括交感-肾上腺能

**通信作者(Corresponding author),E-mail:chenkeping@263.net

系统激活和肾素-血管紧张素-醛固酮系统等。针对这些神经内分泌异常,最新心衰治疗指南中提出心衰治疗的金三角,包括 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂。尽管心衰的诊治已有了长足的进步,但心衰患者的病死率仍居高不下。在心衰的发生和发展过程中,不仅存在交感神经的激活,而且存在迷走神经功能减退。 β 受体阻滞剂由于能阻断交感神经递质与心脏 β 受体结合,抑制交感-肾上腺能系统对心功能的进行性恶化。相比之下,上调迷走神经活动治疗心衰研究进展缓慢。随着植入型心律转复除颤器及再同步化治疗在心衰治疗中的重大进展,也使人们意识到通过器械直接刺激迷走神经或许比药物能更有效地上调迷走神经活性,从而改善心衰患者预后。

1 心力衰竭时自主神经功能的变化

在左室功能障碍研究(SOLVD)中,在左室功能轻度受损但尚未出现心衰症状时,交感神经传出放电就已增多,血浆中去甲肾上腺素浓度已增高。心衰早期,交感神经兴奋性增强是机体适应性代偿机制。此时,心收缩力增强、心率增加、心输出量增加,可改善心衰症状。但随着心衰进展,持续、过度的交感神经兴奋对心肌产生直接毒性作用,而且激活其他神经内分泌系统,如肾素-血管紧张素系统,导致心功能进一步恶化。正常心脏受交感和迷走神经双重支配,在心房、心室、动脉和静脉的壁内存在许多传入神经末梢,这些神经末梢构成压力/容量感受器,能感受心房、心室中压力及循环容量。当心腔内压力或循环内容量增加时,压力/容量感受器发生兴奋,冲动沿着迷走神经传入心血管中枢,反射性抑制心交感神经兴奋性。但在轻度心衰时,这种感受器介导反馈性抑制交感神经的作用明显减弱,在重度心衰中几乎完全消失。压力/容量感受器敏感性降低甚至消失导致迷走神经传入冲动减少,失去心血管中枢对交感神经抑制,导致后者持续不适当的增强,造成心功能进行性的恶化。

2 迷走神经刺激 (vague nerve stimulation, VNS) 治疗心衰的机制及相关动物研究

由于增强迷走神经传入纤维兴奋性可以抑制交感神经传出电活动,同时迷走神经本身也可以通过调控一氧化氮(nitric oxide, NO)合成、抑制炎症因子表达而延缓心衰进展。这就为运用 VNS 治疗心衰

提供了重要的理论依据。早期动物试验显示 VNS 能预防心梗后心脏性猝死^[1]、提高长期生存率^[2],并减少心律失常事件^[3]。2005 年^[4]和 2007 年^[5]Sabbah 先后进行两个 VNS 治疗慢性心衰的研究。通过冠脉内注射自体微血栓制作犬心衰模型,治疗组给予持续的低强度迷走神经刺激。两组犬心率无显著差别,但与对照组相比,治疗组犬左心功能明显改善,炎症因子水平显著降低。之后,在相同犬心衰模型中,VNS 联合 β 受体阻滞剂在改善左室收缩功能方面,显著优于单独应用 β 受体阻滞剂组。2009 年,Zhang 等^[6]采用高频心室起搏技术制作犬心衰模型。由于采用心室起搏,两组犬心率没有差异。VNS 显著减少左室收缩末期容积(LVESV)和左室舒张末期容积(LVEDV),并显著增加左心室射血分数(LVEF)。提示 VNS 的作用是独立于心率降低带来的获益。目前认为,迷走神经刺激治疗心衰的可能机制包括以下几方面。

2.1 VNS 提高心衰的左室功能

在微血栓心衰犬模型,长期 VNS 能减少 LVESV 及 LVEDV,显著提高 LVEF,改善舒张功能。并且这些效应不会增加心肌氧耗,对于心衰的长期治疗尤为重要。在已经应用 β 受体阻滞剂治疗的心衰犬模型,VNS 仍能显著增加 LVEF,减少左室收缩末期容积。最大心率也显著减小,而最小心率及平均心率则没有显著差别。提示 VNS 通过降低最大心率,减轻心肌负荷和氧耗量,提高心肌收缩功能,这种效应是独立于 β 受体阻滞剂外的作用。

2.2 VNS 降低炎症因子的表达

低水平的慢性炎症反应是诸多心血管疾病包括冠心病、高血压与心衰之间的桥梁。迷走神经兴奋可以减少微血栓动物模型左心室组织及血浆中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等多种炎症因子的表达,起到抗炎、保护心肌细胞的作用。

2.3 VNS 促进 NO 合成

NO 在心脏中由一氧化氮合酶 (nitric oxide synthases, NOS) 合成。NOS 有 3 种同工酶:①血管内皮 NOS(eNOS),在血流增加、心脏负荷加重和缓激肽的作用下生成。血管内皮产生的 NO 在调节细胞生长与凋亡、血管舒张、抗血栓形成生理过程中起着重要作用,并能够改善心肌收缩及舒张功能,增加冠脉血流。心衰时 eNOS 表达下调。②诱导型 NOS(iNOS),在疾病状态下,由炎症细胞和心肌细胞合成;iNOS 与过氧化物导致的心肌纤维化、心室重塑

及心腔扩大相关,并可导致心脏性猝死。心衰时 i-NOS 表达上调。③神经型 NOS(nNOS),可由迷走神经末梢合成,参与心肌细胞钙循环。长期 VNS 能上调心衰心肌中 eNOS 的表达,并使 iNOS 表达趋于正常。

2.4 VNS 促进缝隙连接蛋白表达

缝隙连接蛋白是形成心室肌细胞间通讯和电耦联的主要成分。成年哺乳类动物的心室中,只存在缝隙连接蛋白 43(connexin-43,Cx43)。研究发现在动物心衰模型中,Cx43 表达减少,导致心肌的传导减慢,动作电位离散度增加,容易引起心律失常。长期的 VNS 能够显著增加心衰犬模型 Cx43 mRNA 的表达。

3 迷走神经刺激治疗心衰的临床研究

2008 年,Schwartz^[7]报道了首个迷走神经刺激治疗心衰的人体研究,其研究目的是评价 VNS 治疗心衰患者的可行性、安全性和有效性。入选了 8 例男性心衰患者,纽约心功能分级(NYHA) II~III 级,射血分数(EF)<35%,无 CRT 指征,接受迷走神经刺激器(CardioFit,BioControl Medical,以色列)治疗,植入 2 周后开始 VNS,于 1、3、6 个月随访结果显示:心率下降,NYHA 分级和生活质量明显改善,LVESV 和 LVEDV 明显缩小。随后相继开展了几项多中心临床研究。

3.1 CardioFit 多中心研究^[8]

这是一项欧洲的多中心研究,纳入了 32 例 NYHA II~IV 级、窦性心律、临床情况相对稳定的心衰患者。入组患者的基线 LVEF 为 22.5%,患者植入了 CardioFit 迷走神经刺激器(图 1、2)。装置通过袖带电极发射同步电脉冲到右颈迷走神经,借此来增强传出的副交感活性。研究结果显示植入该装置后 6 个月,患者 LVEF、NYHA 心功能分级、6 min 步行试验及生活质量均有显著改善。

3.2 ANTHEM-HF 试验^[9]

该研究纳入 60 例慢性症状性心力衰竭患者,LVEF \leq 40%;在最佳药物治疗基础上,患者被随机分成两组,分别在左侧和右侧植入 VNS 装置(Cyberonics 公司,美国)(图 3)。对迷走神经进行长期间歇性刺激,刺激频率为 10 Hz,脉宽为 250 μ s,刺激电流为 2.0 mA。刺激周期为开 14 s、关 66 s。结果证实,低强度长期 VNS 治疗是可行的,患者能良好耐受。不良事件包括 19 例患者的声音嘶哑或其他声音变化;13 例患者出现新发咳嗽。这些不良反应与使用 VNS 装置治疗癫痫或抑郁的患者中观察到的

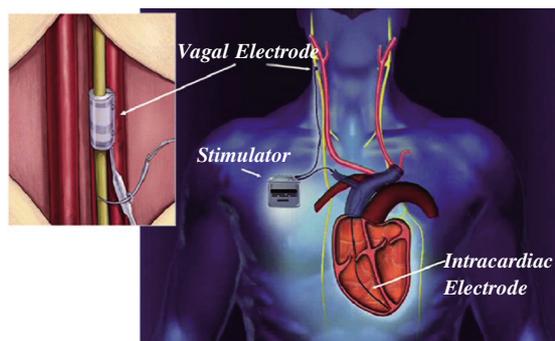


图 1 CardioFit 迷走神经刺激器,迷走神经电极位于右侧迷走神经,心内电极位于右心室心尖部,脉冲发生器位于右侧锁骨下区域

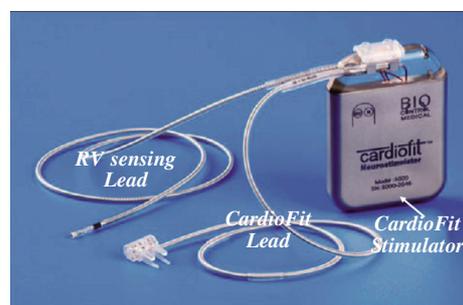


图 2 CardioFit 脉冲发生器,右心室感知电极导线及迷走神经刺激导线



图 3 ANTHEM-HF 试验中 VNS 装置、迷走神经电极及皮下导线。植入左侧迷走神经,脉冲发生器位于左侧锁骨下区域

不良反应相似。左侧和右侧 VNS 疗效无差别。6 个月治疗后,患者 LVEF 从基线值 32.4% 增加到 37.2% ($P < 0.000 1$),LVESV 降低 4.1%,NYHA 分级较基线明显改善占 77%,6 min 步行试验和生活质量均明显提高。由于 ANTHEM-HF 研究未设置假手术对照组,患者和医生均未设盲,因此 6 min 步行距离、NYHA 分级和明尼苏达心力衰竭问卷等生活质量评分均可能存在偏倚,不能除外安慰剂效应。另外,LVEF 测量误差在 5% 左右,该研究中观察到

LVEF 提高 4.8%,但并未伴有 LVEDV 显著改善,因此 VNS 疗效有待进一步评价。ENCORE 研究是 ANTHEM-HF 延长期研究,评估心衰患者持续 12 个月 VNS 的疗效^[10]。结果显示,LVEF 进一步提高至 39.5%,LVESV 降低 10%。NYHA 心功能分级、6 min 步行试验和生活质量评分持续改善。因此研究者提出安慰剂效应通常出现在试验初期,该研究中心功能持续改善可以除外安慰剂效应。但由于研究的样本量相对较少(仅 60 例患者)且未设置临床硬终点,因此 VNS 疗效还需要更大规模研究来证实。

3.3 NECTAR-HF 试验^[11]

这是第一个随机、假手术对照研究,评估右侧 VNS 的安全性和疗效。在欧洲 24 个医疗中心共入选 96 例心衰患者。患者入选标准为(LVEF \leq 35%,左室舒张末期内径(LVEDD) \geq 55%,NYHA 心功能分级 II~III 级。所有患者在颈部接近右侧迷走神经处置入 VNS 装置(Precision™ Pulse Generator, Boston Scientific, 美国),并按照 2:1 比例随机进入治疗组和对照组。对迷走神经进行慢性间歇性刺激的频率为 20 Hz,脉宽为 300 μ s,平均刺激电流为 4.0 mA。刺激周期为开 10 s、关 50 s。研究主要终点为治疗 6 个月后左室收缩末期内径(LVESD)变化;次要终点包括其他超声心动图指标(LVESV、LVEF)、峰值氧耗量、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、Holter 中心率变异性指标、生活质量评分和 NYHA 心功能分级。结果显示,VNS 治疗安全性是可以接受的,总体感染率与 VNS 治疗癫痫相近,但还是明显高于其他心脏植入性器械治疗。疗效方面,6 个月后 VNS 组与对照组主要终点无差异,次要终点中各项客观终点均无显著差异。但生活质量评分和 NYHA 心功能分级等主观指标均有显著提高。尽管设置了治疗关闭对照组,但由于治疗组中的一些患者能够准确猜到他们接受了迷走神经刺激,因此这些主观指标的改善需要进一步除外安慰剂效应。

NECTAR-HF 试验中未能观察到预期疗效的原因。其一,是以往研究均为治疗前后自身对照研究,而 NECTAR-HF 试验设置了假治疗的对照组。Simplicity III 研究显示,设置假手术/假治疗组在评价有创治疗疗效的重要性。其二,VNS 治疗适宜强度和剂量还有待进一步摸索。VNS 治疗参数包括频率、电压、周长、激动发放时间窗、传入或传出神经植入等。其中最重要参数是电压和频率。NECTAR-HF 中 VNS 治疗参数均与以往研究不同,不适宜的刺激强度可能影响到患者对治疗的耐受以及疗效。其三,6

个月的随访观察期或许还太短,不足以显示出 VNS 对心脏重构的影响。其四,NECTAR-HR 入选的患者 NT-proBNP 及炎症因子水平均较低,提示这些患者的心衰得到较好控制,无法显示出 VNS 治疗获益。尽管 NECTAR-HR 试验为阴性结果,但并不足以推翻以往 VNS 研究结论,只是 NECTAR-HR 试验中 VNS 治疗参数未能获得预期结果。研究者也提出还需要更多研究来评价 VNS 疗效。

非药物的自主神经系统调节策略是一个值得广泛关注和研究的领域。然而,对于使用自主神经调节治疗心力衰竭,仍有许多关键问题有待回答。例如,这种治疗是否真正安全有效;如果安全有效,VNS 最佳目标剂量和刺激频率应是多少。目前正在进行的 INOVATE-HF 研究将有望回答这些问题,该研究拟入选 650 例患者的随机对照研究,具有临床硬终点和更高目标剂量的刺激方案,其结果或许将终结关于迷走神经刺激是否能改善心衰预后的争议。肾脏去神经支配治疗顽固性高血压的经验告诉我们需仔细选择接受自主神经调节治疗的患者。心衰 VNS 治疗不应仅仅根据 LVEF 来选择患者,还应根据一些可以量化的自主神经失调参数来选择患者。可以量化的自主神经功能参数或可作为患者入选及疗效评价的依据,这也是有待进一步解决的问题。此外,自主神经失衡程度和对 VNS 治疗反应性存在个体化差异,制订个体化 VNS 治疗方案也很重要,正如目前医生对 β 受体阻滞剂和其他药物治疗也是采取个体化治疗的做法。

[参考文献]

- [1] Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with healed myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 1991, 68(5): 1471-1481
- [2] 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
- [3] Zheng C, Li M, Inagaki M, et al. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after myocardial infarction [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2005, 7: 7072-7075
- [4] Sabbah HN, Rastogi S, Mishra S, et al. Long-term therapy with neuroselective electric vagus nerve stimulation improves LV function and attenuates global LV remodeling in dogs with chronic heart failure (abstract) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 4(Suppl 1): 166
- [5] Sabbah HN, Imai M, Zaretsky A, et al. Therapy with va-

gus nerve electrical stimulation combined with beta-blockade improves left ventricular function in dogs with heart failure beyond that seen with beta-blockade alone (abstract)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 6(Suppl 1): 114

[6] Zhang Y, Popovic ZB, Bibeovski 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

[7] Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, et al. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: First experience in man[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(9): 884-891

[8] De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, et al. Chronic vagus nerve stimulation; a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(7): 847-855

[9] Premchand AK, Sharma K, Mittal S, et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure; results of the ANTHEM-HF trial [J]. *J Cardiac Fail*, 2014, 20(11): 808-816

[10] Premchand RK, Sharma K, Mittal S, et al. ENCORE: Extension of the ANTHEM-HF study evaluating autonomic regulation therapy in reduced ejection fraction heart failure[J]. *J cardiac*, 2015, 21(11): 940

[11] Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure; results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(7): 425-433

[收稿日期] 2016-04-05

(上接第 405 页)

[12] De Sousa MR, Morillo CA, Rabelo FT, et al. Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction; a meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(10): 1007-1014

[13] Chen J, Johnson G, Hellkamp AS, et al. Rapid-rate non-sustained ventricular tachycardia found on implantable cardioverter-defibrillator interrogation relationship to outcomes in the SCD-HeFT (sudden cardiac death in heart failure trial)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(21): 2161-2168

[14] Bigger JT, Jr. Relation between left ventricular dysfunction and ventricular arrhythmias after myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1986, 57(3): 8B-14B

[15] Zhang S, Singh B, Rodriguez DA, et al. Improve the prevention of sudden cardiac arrest in emerging countries: the Improve SCA clinical study design [J]. *Europace*, 2015, 17(11): 1720-1726

[收稿日期] 2016-04-06