

颈动脉窦压力反射刺激改善心脏舒张功能不全

王 琳 李世军

【摘要】 一种新型可植入体内的医疗设备能通过刺激颈动脉窦的压力感受器发挥降压作用,减低左室充盈压,减轻左室重构及增高致命性室性心律失常的阈值,调节自主神经张力的失平衡,改善舒张功能不全患者的心功能。

【关键词】 颈动脉窦;舒张功能不全;心功能;压力反射

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.05.010

大约有一半的心衰患者射血分数在 40%~50%,称为舒张功能不全。这部分患者临床症状及预后与射血分数下降的心衰患者相似,都表现出神经内分泌激活,交感副交感平衡受损,左室舒张末期压力增加,液体储留及活动耐力下降。尽管 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及心脏再同步化治疗对舒张功能不全心衰患者有益,但随机临床试验包括 CHARM(candesartan in heart failure)和 I-PRESERVE(irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction)研究均未显示以上治疗的有效性。

目前有一种新型设备,可通过刺激颈动脉窦压力感受器产生降压作用,同时改善舒张功能不全患者心功能。

1 压力反射与压力反射刺激治疗

压力反射与血压调节密切相关,可在每个心动周期对循环中的各种激素进行调节^[1]。压力感受器位于颈动脉窦及主动脉弓动脉中层,由动脉壁的膨胀而不是动脉压的改变直接激活,引起心、血管、肾上腺、肾、肺及其他器官的交感活性下降,还可以上调颈动脉窦神经对迷走神经的作用,调节心脏和其他器官的副交感紧张度^[2]。压力反射不仅调节去甲肾上腺素的释放,还包括多巴胺、神经肽、三磷酸腺苷、抗利尿激素的释放,调节外周阻力及水的储留,在心衰中发挥重要作用^[3]。

压力反射对交感活性的调节可影响 T 细胞的激活。T 细胞激活后释放反应性氧分子,减少 NO 的生物利用度,使血管收缩。交感激活的 T 细胞还参与

了动脉及心肌细胞的结构重塑及纤维化。交感激活后血浆血管紧张素及儿茶酚胺引起的氧化应激又加重了纤维化^[4]。压力反射对交感活性的影响还可改变肾脏的血流分布,使肾脏血流由肾皮质转向肾髓质,还可降低肾素血管紧张素系统(RAAS)活性,使血浆中血管紧张素减少,使肾动脉扩张^[5]。压力反射刺激可引起快速显著的肌肉交感神经活性下降,伴随着收缩压的明显下降^[6]。ASIC2 蛋白是压力反射传导的中间介质,缺少 ASIC2 离子通道的转基因鼠副交感对心率的调节减少,交感对心脏控制增加,血管阻力增加,压力反射不敏感,血压升高^[7]。以上研究提示,压力反射功能异常可能参与了心血管疾病的自然进程。如能绕过受损的压力感受器,以电刺激的方式恢复压力反射的正常状态,即压力反射激活方法(baroreflex activation therapy, BAT),可能成为一种理想的方法。

目前已有多种刺激颈动脉窦的设备,美国 CVRx 公司生产的 Rheos 是其中较为成熟的产品,第二代产品 Barostim neoTM 已投入使用^[8]。Rheos 装置包括植入式的脉冲发生器、穿过皮下的导线和与颈动脉窦接触的探头。手术植入锁骨附近的皮下,然后由程控装置按患者需要设定程序,发放刺激,进行 BAT。该装置在临床上首先用于难治性高血压,可引起显著和持久的动脉压和心率下降,具有很好的安全性和有效性^[8-10]。亚组研究发现,治疗期间患者的心脏彩超显示左室重量减少,心脏结构及功能改善。

2 BAT 改善心功能的机制

在心衰动物模型和心衰患者中都存在颈动脉

窦敏感性受损^[11,12],交感活性不受控制。这种自主神经的失衡导致 β 肾上腺素受体及 NO 信号通路的异常。

BAT 使心搏压力容积曲线下面积减少,提示心肌氧耗减少,心脏工作效率增加。BAT 引起血压逐渐下降,每搏输出量增加,舒张末期容积减少,左室充盈压下降,尽管心率下降 20%,但心输出量不变^[13]。由于后负荷减少,心输出量不变,心肌的需氧减少。这与 β 受体阻滞剂对心肌的影响不同, β 受体阻滞剂引起心脏输出量减少。

对冠脉微栓塞致心衰的动物模型研究发现,与对照组比较,BAT 组心肌重塑减轻,射血分数增加,表现为每搏输出量及总的心排量均增加,改善心脏的收缩、舒张功能^[14]。BAT 可减少收缩末期容积及舒张末期容积,改善心脏的病理性重塑。细胞组织形态学研究发现,在 3 个月随访时 BAT 与对照组相比被纤维化替代的细胞比例减少了 40%,长期 BAT 还可减少 22% 的内膜纤维化,改善左室舒张,左室顺应性及左室充盈。BAT 可阻止或者减轻心衰时心肌细胞被纤维组织替代及心肌细胞的丢失。BAT 可上调 β_1 受体的 mRNA 表达,而对 β_2 受体的 mRNA 表达无影响,同时伴随着血浆中去甲肾上腺素水平的明显下降。长期 BAT 还可下调血管紧张素转化酶,引起 RAAS 系统活性减低。对心衰犬进行 BAT 可恢复衰竭心肌对肾上腺素的敏感性。BAT 还使内皮型一氧化氮合成酶生成增加,诱导型一氧化氮合成酶生成减少,使心衰细胞 NO 的合成正常化。

对心衰犬的心内电生理研究发现,采用相同的心内刺激,对照组 14 只犬全部发生持续的室速或室颤,而 BAT 组 3 个月后 7 只犬中仅有 3 只(43%)出现持续的室速或室颤,6 个月时则仅有 2 只犬(29%)出现室速或室颤。该实验证实 BAT 可显著提高心衰犬的致命性室性心律失常的阈值^[15],为慢性心衰患者减低心源性猝死提供了治疗方法。在起搏致心衰的动物模型中^[16],BAT 与对照组相比左室舒张末期压力、血浆去甲肾上腺素及血管紧张素 II 水平明显下降,而生存期延长,为 (68.1 ± 7.4) d 对 (37.7 ± 3.2) d, $P < 0.01$ 。BAT 组犬生存期的明显延长与血浆去甲肾上腺素及血管紧张素 II 水平显著下降有关。

相似的心功能变化在对顽固性高血压患者的治疗中也有发现。Kroon 等^[17] 研究发现,BAT 治疗 12 个月后,患者的 6 min 步行距离增加,心脏彩超结果也发现心脏结构的改善^[17,18]。在 DEBuT-HT 研究中,左室质量指数由 (138.9 ± 6.0) g/m² 下降为 (114.3 ± 3.9) g/m²,左室射血分数由 65% 增加到 67%^[19]。Bisognano 等^[20] 对 34 例患者使用 BAT 持续治疗 12 个月的研究也有相似发现,患者左室质量指数显著下降,基线 (138.8 ± 35.4) g/m²,3 个月减少 (17.8 ± 16.0) g/m²,12 个月减少 (24.6 ± 17.9) g/m²。左室质量由基线的 302 g 至 3 个月后减少了 39.8 g,至第 12 个月减少了 52.8 g。17 例存在左室肥厚的患者中有 8 例左室肥厚逆转,占 47%。左房直径及二尖瓣 A 波速度也明显下降,提示左室充盈压改善。6 min 步行距离明显改善,平均增加 (37 ± 60) m。在治疗 3 个月时患者动脉僵硬度下降,左室流出道直径增加。最近一项包含 46 例患者的研究进一步证实了 BAT 对心脏结构的有利影响。该研究发现进行 BAT 1 年左室质量指数由 (117.7 ± 4.3) g/m² 降至 (99.9 ± 3.0) g/m²,同期左室质量由 (260.2 ± 11.9) g 降至 (222.9 ± 6.9) g^[21]。值得注意的是经过 12 个月持续 BAT,左室重量指数在正常范围的患者由基线的 44% 增加到 74%,严重的左室肥厚则由 17% 下降到 6%。这些改变均可改善心室的舒张功能,改善舒张功能不全患者的心功能。对高血压患者的研究还发现,慢性颈动脉窦神经刺激可改善心率变异性,提示心脏交感副交感平衡的恢复,对降低心衰患者死亡率有重要意义^[22,23]。对 18 例顽固性高血压患者 4 年随访发现,患者收缩压下降 (53 ± 9) mmHg,舒张压下降 (30 ± 6) mmHg,心率减慢 (5 ± 2) 次/分,降压药使用减少至 1.6 种,无严重不良反应^[24]。

BAT 设备与起搏器无相互干扰,可用于起搏器植入患者^[25]。BAT 系统的植入需外科暴露颈动脉,颈动脉内膜切除。偶有患者出现面部刺痛、咳嗽、压痛,均由颅神经受刺激引起,上述不良反应数分钟后即可消失。BAT 可减少后负荷,减低充盈压,左室重量,左房大小,减低交感活性和血浆去甲肾上腺素水平,增加副交感神经活性,改善心律变异性,扩张动静脉,改善骨骼肌及冠脉灌注,缓解肺

动脉高压,通过很多机制发挥心脏保护作用。随着社会老龄化,舒张功能不全心衰患者日趋增多,BAT 可能成为舒张功能不全心衰的有效治疗工具。尽管目前研究主要针对各种程度不同舒张功能不全的高血压患者,但对于射血分数 $<40\%$ 的心衰患者 BAT 治疗可能同样有效。

参 考 文 献

- [1] La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era[J]. J Am Coll Cardiol, 2009,53(2): 193-199.
- [2] Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure[J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(5): 335-346.
- [3] Farmakis D, Filippatos G, Kremastinos DT, et al. Vasopressin and vasopressin antagonists in heart failure and hyponatremia[J]. Curr Heart Fail Rep, 2008,5(2):91-96.
- [4] Manrique C, Lastra G, Gardner M, et al. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress[J]. Med Clin North Am, 2009,93(3): 569-582.
- [5] Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, et al. Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure[J]. Am J Physiol, 2009,297(5):H1557-H1566.
- [6] Heusser K, Tank J, Engeli S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients[J]. Hypertension, 2010,55(3):619-626.
- [7] Lu Y, Ma X, Sabharwal R, et al. The ion channel ASIC2 is required for baroreceptor and autonomic control of the circulation[J]. Neuron, 2009,64(6):885-897.
- [8] Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial[J]. J Am Soc Hypertens, 2012, 6(4): 270-276.
- [9] Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study [J]. J Am Coll Cardiol, 2010,56(15):1254-1258.
- [10] Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2011,58(7):765-773.
- [11] Georgakopoulos D, Little WC, Abraham WT, et al. Chronic baroreflex activation: a potential therapeutic approach to heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Card Fail, 2011,17(2):167-178.
- [12] Doulmas M, Guo D, Papademetriou V. Carotid baroreceptor stimulation as a therapeutic target in hypertension and other cardiovascular conditions [J]. Expert Opin Ther Targets, 2009,13(4):413-425.
- [13] Georgakopoulos D, Wagner D, Cates AW, et al. Effects of electrical stimulation of the carotid sinus baroreflex using the Rheos device on ventricular-vascular coupling and myocardial efficiency assessed by pressure-volume relations in nonvagotomized anesthetized dogs[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2009, 2009: 2025-2029.
- [14] Sabbah HN, Gupta RC, Imai M, et al. Chronic electrical stimulation of the carotid sinus baroreflex improves left ventricular function and promotes reversal of ventricular remodeling in dogs with advanced heart failure [J]. Circ Heart Fail, 2011,4(1):65-70.
- [15] Wang M, Zaca V, Jiang A, et al. Long-term baroreflex activation therapy increases the threshold for the induction of lethal ventricular arrhythmias in dogs with chronic advanced heart failure[J]. Circulation, 2008,118(18):S722.
- [16] Zucker IH, Hackley JF, Cornish KG, et al. Chronic baroreceptor activation enhances survival in dogs with pacing-induced heart failure[J]. Hypertension, 2007,50(5):904-910.
- [17] Kroon AA, Bisognano JD, Bach DS, et al. Baroreflex activation therapy improves functional capacity and reduces left ventricular mass index: Results from European and United States trials of the Rheos system[J]. J Hypertens, 2010, 28(e):e278.
- [18] De Leeuw P, Gangahar D, Bach D, et al. Left ventricular reverse remodeling with chronic treatment of resistant hypertension using an implantable device: Results from European and United States trials of the Rheos Baroreflex hypertension therapy system[J]. J Hypertens, 2008, 26(S): S471.
- [19] Bisognano JD, Kaufman CL, Bach DS, et al. Improved cardiac structure and function with chronic treatment using an implantable device in resistant hypertension: results from European and United States trials of the Rheos system[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(17):1787-1788.
- [20] Bisognano JD, De Leeuw P, Bach DS, et al. Improved functional capacity and cardiovascular structure after baroreflex activation therapy in resistant hypertension patients with symptomatic heart failure: results from the European and United States trials of the Rheos System[J]. J Cardiac Fail, 2009,15(6): S63.
- [21] Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex hypertension therapy improves cardiac structure and function in resistant hypertension: results from the Pivotal trial of the Rheos system[J]. J Am Coll Cardiol, 2011,57(14): e491.
- [22] Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, et al. Effects of chronic

baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension[J]. Hypertension, 2009, 54(3): 530-536.

[23] Heusser K, Tank J, Engeli S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients[J]. Hypertension, 2010, 55(3): 619-626.

[24] Kroon AA, Schmidli J, Tordoir J, et al. Sustained blood pressure reduction by baroreflex activation therapy with a chronically implanted system: 4-year data from the Rheos DEBuT-HT

study in patients with resistant hypertension [J]. J Hypertens, 2010, 28(e): e441.

[25] Karunaratne H, Muluk S, Papademetriou V, et al. Implantation of a carotid baroreceptor stimulator in patients with pacemakers and hypertension [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2011, 34(3): 354-356.

(收稿: 2013-02-28 修回: 2013-05-03)

(本文编辑: 丁媛媛)

天士力医师维权救助专项基金启动仪式隆重举行

2013 年 6 月 16 日, 中国医师协会天士力医师维权救助专项基金启动仪式暨医师维权论坛在北京大学人民医院举行。全国人大常委会副委员长陈竺、国家卫生和计划生育委员会主任李斌、中国医师协会会长张雁灵、天士力控股集团有限公司董事



局主席闫希军、总后卫生部副部长李清杰等领导出席活动并讲话。

天士力医师维权救助专项基金(简称“医维基金”)是由天士力控股集团有限公司向中国医师协会捐款的公益性、互助性基金, 首捐一千万元人民币, 后期还将不断投入。该项基金的运行是依据《中国医师协会天士力医师维权救助专项基金管理办法》进行严格审核并按此管理办法保障基金的正常运行, 为确实需要帮助的执业医师或乡村医生提供无偿的法律援助和救助。为依法维护医师合法权益, 中国医师协会在“医维基金”建立的同时, 成立了医师维权律师团。律师团由全国各地 60 多名优秀律师组成, 旨在为医师合法权益受到不法侵害时提供法律援助。广大医师可以通过登陆《中国医师协会》网站(<http://www.cmda.gov.cn/>)到专区

下载填写《医师维权救助专项基金申请表》, 连同全部原始文件通过当地卫生局或医师协会申报给中国医师协会审批。

启动仪式结束后举办了医师维权论坛, 几位专家从不同角度, 通过对典型的医患纠纷案例进行深刻剖析, 就医师维权和如

何构建医患和谐等进行深入研讨, 旨在推动相关体制机制的逐步建立和完善。

国家卫生计生委、民政部、国家中医药管理局、总后卫生部、武警卫生部领导, 部分专家和院士, 以及各省直辖市医师协会和各专科医师分会、专业委员会的会长、秘书长、主任委员等, 媒体记者 300 多人蒞会。

 **天士力控股集团**
TASLY HOLDING GROUP

地址: 天津市北辰区普济河东道 2 号天士力现代中药城

邮编: 300410 电话: (022) 226736688

传真: (022) 26736898 网址: www.tasly.com

天士力健康星: 800-818-9818 400-618-9818

欢迎登陆大健康网: www.dajiankang.com