

# 脊髓神经电刺激在心力衰竭治疗中的研究进展

熊丹群 陈治松 徐文俊

**【摘要】** 脊髓神经电刺激对慢性心力衰竭的治疗作用已得到初步肯定。在心力衰竭动物模型的研究中,脊髓神经电刺激可逆转左心室扩张、降低室性心律失常发生率、改善心功能。相关随机对照临床研究正在进行中。该文主要介绍脊髓神经电刺激治疗慢性心力衰竭的基本技术、机制及存在的问题。

**【关键词】** 心力衰竭;脊髓神经电刺激;自主神经系统

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.02.007

心力衰竭(心衰)是各种心脏疾病的严重和终末阶段,我国慢性心衰发病率为 0.9%,死亡率高于其他心血管疾病<sup>[1-2]</sup>。近年心衰药物研究方面无突破性进展;非药物治疗中,心脏再同步化治疗(CRT)、埋藏式心脏转复除颤器(ICD)技术已经比较成熟<sup>[2-3]</sup>;心脏收缩力调节、颈动脉窦神经电刺激、脊髓神经电刺激、经皮肾动脉射频消融等技术的发展为心衰治疗提供了更多的选择<sup>[4-5]</sup>。

脊髓神经电刺激是神经电刺激调节的一种方法,1967年由 shealy 等<sup>[6]</sup>首次报道。脊髓神经电刺激在治疗慢性疼痛方面的应用较为成熟,在脊髓颈段或上胸段应用能有效缓解心绞痛<sup>[7]</sup>。研究提示,在心衰动物模型中应用脊髓神经电刺激可逆转左室扩张、降低室性心律失常发生率、改善心功能<sup>[8-11]</sup>。本文主要介绍脊髓神经电刺激的基本技术、控制心衰的机制以及目前存在的问题。

## 1 基本技术

在 X 线监视下,于脊髓腰段(L1~L3)或下胸段穿刺,将脊髓神经电刺激的刺激电极置于上胸段水平(T1~T4),将电脉冲发生器埋藏于左侧肋弓缘下的腹部皮下,给予一定的刺激强度及刺激频率,每天 3 次,每次 2 h。Lopshire 等<sup>[11]</sup>通过心衰犬模型探索了脊髓神经电刺激的最佳位点和刺激强度。该研究对比了空白对照组、T1 水平 90% 阈值刺激强度组、T4 水平 90% 阈值刺激强度组、T4 水平 60% 阈值刺激强度组、T8 水平 90% 阈值刺激强度组和 T4 水平 30% 阈值刺激强度组的治疗效果,刺

激频率均为 50 Hz,每天 3 次,每次 2 h,持续 5 周,再停用电刺激 5 周。研究显示,T4 水平 90% 阈值刺激强度组在降低心率、提高左室射血分数(LVEF)、减少室性心律失常发生率等方面效果最好。与其他组不同,在停用电刺激 5 周后,T4 水平 90% 阈值刺激强度组仍可观察到心率降低。

## 2 在心衰中的作用

### 2.1 基础研究

Issa 等<sup>[8]</sup>以心肌梗死愈合后快速心室起搏致心衰的犬模型为研究对象,发现与对照组相比,在犬脊髓胸段(T1~T2)给予脊髓神经电刺激(50 Hz、0.2 ms)后,缺血引起的室性心律失常的发生率降低、心率减慢、PR 间期增加、收缩压降低。Lopshire 等<sup>[9]</sup>利用相同的心衰犬模型,并增加了药物治疗组,研究发现与对照组、药物治疗组相比,脊髓神经电刺激组 LVEF 显著提高、室性心律失常发生率明显降低。Liu 等<sup>[10]</sup>研究发现,心肌梗死致心衰的猪模型经脊髓神经电刺激后,LVEF 提高,心肌耗氧量减少。

### 2.2 临床研究

Jesus 等<sup>[12]</sup>对慢性心衰患者的研究发现,经每日 3 次、每次 2 h 的脊髓神经电刺激(刺激频率为 50 Hz),4 例患者的临床症状均得到改善,3 例患者 6 min 步行距离增加。目前有 2 项尚在进行中的随机对照临床试验:SCS-HEART 和 DEFEAT-HF。SCS-HEART 研究共纳入 20 例 LVEF 介于 20%~35%、纽约心脏协会(NYHA)心功能 III 级的心衰患者,所有患者都接受了 ICD,主要研究目的是评估脊髓神经电刺激的安全性<sup>[13]</sup>。初步研究显示,慢性心衰患者应用脊髓神经电刺激后并未发生心血管事件或死亡,同时并不影响 ICD 的功能,大部分患者

心衰症状改善,但 B 型利钠肽(BNP)、心脏结构参数未见明显变化<sup>[14]</sup>;DEFEAT-HF 研究患者的入选标准为心功能Ⅲ~Ⅳ级(NYHA)、LVEF<35%、左室舒张末期直径介于 55~80 mm、QRS 宽度<130 ms、未置入 CRT 装置、稳定的药物抗心衰治疗,观察终点为左心室直径、运动耐量、BNP,主要目的是评估脊髓神经电刺激的有效性和安全性<sup>[15]</sup>。DEFEAT-HF 研究尚在进行中。上述临床试验将为脊髓神经电刺激在心衰治疗中的临床应用提供重要的参考依据。

### 3 作用机制

心衰进展涉及两个关键过程,一是心肌死亡(包括坏死、凋亡、自噬等);二是神经内分泌系统过度激活,其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统起主要作用。抑制这两个关键过程是有效预防和治疗心衰的基础<sup>[2]</sup>。对心衰动物模型的研究发现,脊髓电神经刺激治疗主要通过阻断神经内分泌系统过度激活发挥治疗作用。经脊髓电神经刺激治疗的动物会出现类似于交感神经活性降低及副交感神经活性增加的表征。研究发现,脊髓电刺激治疗可直接阻滞交感神经系统,产生如同  $\beta$  受体阻滞剂或直接切除交感神经所起的效应,例如去甲肾上腺素及 BNP 分泌减少,室性心律失常减少,心率减慢和血压降低<sup>[8-11]</sup>。对急性心肌缺血犬模型的研究发现,上胸段脊髓电刺激治疗可抑制心脏自主神经丛神经元的电活动,但同时检测的其他心血管指标却无变化<sup>[16]</sup>。

### 4 小结

慢性心衰的常规药物治疗存在不良反应及耐药性,且慢性心衰患者常合并糖尿病、肾功能不全、慢性阻塞性肺病、缓慢性心律失常、痛风等,常使用一些抗心衰药物的应用受到限制;CRT、ICD 等治疗费用昂贵并受患者身体状况的限制。脊髓电神经刺激在既往临床应用中未发现明显的不良反应,也不会对 ICD 等其他治疗造成干扰。

然而,脊髓神经电刺激对心衰的治疗作用只在动物模型中得到初步验证,具体机制并未明确;针对脊髓神经电刺激治疗心衰的临床研究正在进行,电极放置的最佳位置、最适宜的刺激强度及频率、治疗的安全性及有效性有待进一步研究。

### 参 考 文 献

[1] 顾东风,黄广勇,何江,等.中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J].中华心血管病杂志,2003,31(1):3-6.

- [2] 黄峻,杨杰孚,张健,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [3] 王君,郑兴.心力衰竭新药的临床研究[J].国际心血管病杂志,2014,41(2):72-74.
- [4] Kuck KH, Bordachar P, Borggrefe M, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report [J]. *Europace*, 2014, 16(1): 109-128.
- [5] Singh JP, Kandala J, Camm AJ. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(2): 77-85.
- [6] Shealy CN, Taslitz N, Mortimer JT, et al. Electrical inhibition of pain: experimental evaluation [J]. *Anesth Analg*, 1967, 46(3): 299-305.
- [7] 刘永,周洪语.脊髓电刺激治疗慢性顽固性疼痛的机制研究进展[J].中国神经精神疾病杂志,2012,38(7):443-445.
- [8] 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): 3217-3320.
- [9] Lopshire JC, Zhou X, Dusa C, et al. Spinal cord stimulation improves ventricular function and reduces ventricular arrhythmias in a canine postinfarction heart failure model[J]. *Circulation*, 2009, 120(4): 286-294.
- [10] Liu Y, Yue WS, Liao SY, et al. Thoracic spinal cord stimulation improves cardiac contractile function and myocardial oxygen consumption in a porcine model of ischemic heart failure[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(5): 534-540.
- [11] Lopshire JC, Zipes DP. Spinal cord stimulation for heart failure: preclinical studies to determine optimal stimulation parameters for clinical efficacy[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014, 7(3): 321-329.
- [12] Jesus S, Alo KM, Torre-Amtone G, et al. Initial experience with spinal cord stimulation (SCS) for the treatment of advanced heart failure[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(8): S67.
- [13] St. Jude Medical. Spinal cord stimulation for heart failure (SCS-HEART) [EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01362725>.
- [14] Torre-Amione G, Alo K, Estep JD, et al. Spinal cord stimulation is safe and feasible in patients with advanced heart failure: early clinical experience[J]. *Euro J Heart Fail*, 2014, 16(7): 788-795.
- [15] Medtronic Cardiac Rhythm Disease Management. Determining the feasibility of spinal cord neuromodulation for the treatment of chronic heart failure (DEFEAT-HF) [EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01112579>.
- [16] Foreman RD, Linderth B, Ardell JL, et al. Modulation of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: implications for its therapeutic use in angina pectoris[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 47(2): 367-375.

(收稿:2014-08-14 修回:2014-09-23)

(本文编辑:梁英超)