

# 副交感神经系统与心力衰竭

唐文樑综述 魏 盟审校

**【摘要】** 交感与副交感神经共同组成了内脏的自主神经系统,近年的研究显示,副交感神经直接或者间接地通过减慢心率、调节细胞因子、抗心律失常等作用,影响着心力衰竭的发展和预后。而一些药物基础研究和直接刺激副交感等治疗手段提示,干预副交感将成为一种治疗心力衰竭的方法。

**【关键词】** 副交感神经系统;迷走神经;心力衰竭;治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.04.007

交感神经系统对心力衰竭(心衰)的预后起重要作用,当前的临床治疗正是基于这一认识上的。副交感神经系统与心衰的研究较少,本文复习近年的文献,简述副交感神经对于心衰的影响。

## 1 正常生理状态及心衰时心脏副交感系统的功能

### 1.1 概述

心脏的副交感神经起自脑干的脑神经核,通过迷走神经传出,在位于心脏脂肪垫的神经节,激活乙酰胆碱烟碱样受体(N受体),交换神经元后,发出节后神经纤维,到达心脏,激活乙酰胆碱毒蕈样受体(M受体)。副交感神经通过影响交感神经或者直接抑制窦房结功能来减慢心率,可以减慢房室结传导,也可以作用于血管,通过激活下游一氧化氮(NO)的合成或者直接松弛平滑肌,扩张血管<sup>[1]</sup>。

副交感和交感神经共同组成了人类的自主神经,分布于内脏、心血管和腺体,并调节这些器官的功能。它们对于同一器官的调节并非简单的对立,更像是种复杂的交互,此消彼长。在休息时,副交感占据绝对的优势,称为迷走紧张,但在应激等条件下,交感占据主导。

心衰模型可以体现交感、副交感神经的这种关系, $\beta$ -肾上腺能刺激后,交感兴奋,通过蛋白激酶 A 等的长期作用,引起心脏细胞凋亡,继而引起心衰。作为副交感神经受体的 M 受体刺激后能拮抗上述作用,M 受体兴奋剂 carbachol 能拮抗交感导致的心肌凋亡,改善预后<sup>[2]</sup>。

### 1.2 副交感神经受体

副交感神经的传递介质是乙酰胆碱,通过 2 种

受体开启传递信息之门。

M 受体在心房和心室中都有分布,心房内受体较心室更多。M 受体分布于心肌细胞内的 T 管、冠状动脉和毛细血管的内皮上。在窦房结和房室结也有 M 受体。M 受体有不同的亚型,如 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub> 等。在正常生理状态下,M<sub>2</sub> 受体占有绝对优势,可通过 G 蛋白依赖的内向整流钾离子(GIRK)通道,激活 G 蛋白门控的心房钾通道(IKACH)等,减慢心率,增加平滑肌收缩,减弱心肌收缩力。扩张型心肌病患者产生 M<sub>2</sub> 受体自身抗体,导致房颤等心律失常,可能与抗体参与心肌重构、电重构相关,这在动物实验中已被部分证实,但具体机制还不清楚<sup>[3,4]</sup>。M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub> 受体在心脏正常生理过程表达较少,作用还不清楚。心衰时 M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub> 受体表达上调,M<sub>3</sub> 激活 M<sub>3</sub> 依赖的钾通道(IKM<sub>3</sub>),M<sub>4</sub> 可激活 GIRK 和 IKACH。M<sub>3</sub> 受体上调可以增加心率,影响心脏复极,保护心肌<sup>[5]</sup>。有研究认为 M<sub>3</sub> 在心衰中房颤的发生和维持有着重要的作用<sup>[6]</sup>。M<sub>4</sub> 受体在心衰中的作用至今不明,可能与调整复极电流相关<sup>[7]</sup>。

N 受体主要分布于节后神经节,而非靶器官中,主要作用是交换神经元,所以 N 受体不直接影响靶器官。动物实验中选择性破坏或拮抗 N 受体可以明显影响副交感功能,而暴露于 N 受体激动剂治疗后,心室率减慢,提示副交感神经功能改善<sup>[8]</sup>。

## 2 副交感对于心衰的作用机制

### 2.1 减慢心率增加心率变异性

正常心脏静息时的心率是由副交感所调控的,增加迷走张力,减慢心率。作用于窦房结的 M<sub>2</sub> 受体直接影响心率,可以通过间接激活 IKACH 减慢

心率,也可以通过上调节前神经的 N 受体,增加局部 NO 合成,从而影响 L 型钙离子通道影响心率<sup>[9]</sup>。此外,突触前的 N 受体抑制去甲肾上腺素的释放也能影响心率。

心率变异性能较好地评价副交感神经功能。在心衰时,副交感的活性下降,其迷走神经元换元减少,受体密度降低,乙酰胆碱活性降低,心率变异性降低。许多临床试验证明心率变异性越大,心衰的预后相对较好,是心脏疾病死亡的独立危险因素<sup>[10]</sup>。

## 2.2 NO

NO 在心脏中由 3 种同工酶合成:在血流增加、心脏负荷加重和缓激肽的作用下,由血管内皮一氧化氮合酶(eNOS)生成;疾病状态下,由心肌细胞诱导型一氧化氮合酶(iNOS)合成;而刺激迷走神经,可刺激其末梢的神经型一氧化氮合酶(nNOS),增加 NO 和乙酰胆碱的释放。在正常生理下,NO 参与了迷走神经对心脏的调节。Hare 等<sup>[11]</sup>发现,减少 NO 合成可以减弱迷走神经刺激,反之可以加强迷走神经刺激。心衰时,NOS 表达上升,但各亚型的表达改变不尽相同,iNOS 和 nNOS 的表达增加,而 eNOS 的表达减少<sup>[12]</sup>。正常生理条件下选择性提高 eNOS 表达能引起交感兴奋,表现为心率变异性下降<sup>[13]</sup>。长期的迷走刺激能明显提高 NO 的合成,并观察到左室功能的改善,而阻断其神经末梢的 NO 的合成则明显加重心衰,提示副交感刺激能通过 NO 改善心功能,但其中的具体途径仍不清楚<sup>[14]</sup>。

## 2.3 抑制细胞因子

迷走神经兴奋可以通过反射抑制细胞因子的释放,起到抗炎、保护心肌细胞作用<sup>[15]</sup>。这种抗炎效应可能是通过激活  $\alpha 7$ -N 受体,从而抑制巨噬细胞释放促炎因子(HMGB1)<sup>[16]</sup>。动物实验证实,刺激迷走神经后,肿瘤坏死因子- $\alpha$ ,白细胞介素(IL)-6,IL-18 水平下降,但并不影响抗炎因子 IL-10 的水平,而切断迷走神经后抗炎效应消失<sup>[17]</sup>。心衰患者中心率变异性与患者的细胞因子的变化也有着平行关系,如 IL-6<sup>[18]</sup>。

## 2.4 其他机制

副交感神经还有抗心律失常的作用,刺激心肌梗死后小鼠右侧迷走神经可明显减少室性异位节律<sup>[19]</sup>。Behling 等<sup>[20]</sup>用吡啶斯的明拟副交感药物短时间处理心衰患者后,发现患者的室性异位节律

和心室变异率有明显改善。有研究显示副交感可以抑制肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统,但具体机制不清楚<sup>[21]</sup>。

## 3 副交感与心衰治疗

副交感同样对心脏,特别是心衰有重要的作用,所以刺激副交感神经可能从另一个角度治疗心衰,成为潜在的治疗靶点。

### 3.1 药物治疗

当前许多药物不同程度地显示出加强副交感的作用。如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)有一定的胆碱能作用,表现出不同于神经体液抑制的心肌保护作用<sup>[22]</sup>。一些小型研究显示,ACEI 对改善副交感神经功能有效<sup>[23]</sup>。心衰患者使用  $\beta$  受体阻滞剂时,也有加强副交感神经作用的效果。心衰动物模型中,使用卡维地洛处理后,M2 受体密度明显上升<sup>[24]</sup>。他汀类药物和鱼油等也显出类似的效果,而胆碱能类药物改善心衰的报道较少。

现有的药物研究仅限于是否对副交感神经有作用,而对胆碱能类药物改善心衰的研究较少,对是否能独立影响到心功能、心脏重构或减少猝死等,尚无资料。

### 3.2 运动治疗

运动可以改善心衰患者的预后,一项心衰药物结合运动治疗入选了 99 例心衰患者,结果发现观察期间的死亡率比对照组有显著下降<sup>[25]</sup>。运动可以改善心率变异性等指标,提示可能改善副交感神经系统,提高患者的 NO 水平,改善心衰预后。

### 3.3 直接刺激迷走神经

已证明通过持续、长期的刺激慢性心衰动物模型的迷走神经,进而改善心肌重构和长期生存率是有效的。在小鼠心衰模型中,持续给予电刺激迷走神经 6 周后,相比对照组,实验组小鼠平均心率减少 20~30 次/分,而死亡风险降低 73%,同时室性心律失常也明显减少。反之阻断迷走神经后,血浆肾素、血管紧张素活性明显增加,提示迷走神经兴奋亦可抑制 RAAS 系统<sup>[26]</sup>。在狗的房颤心衰模型中,迷走神经刺激能减慢房颤时的心室率,刺激迷走神经后能减慢房室结传导进而有效减慢心室率,并能显著改善血流动力学指标<sup>[27]</sup>。另有实验提示,刺激迷走神经控制房颤心室率优于房室结消融<sup>[28]</sup>。使用植入式的电刺激系统选择性刺激右侧迷走后,在实验动物心功能改善<sup>[29]</sup>。Peter 等<sup>[30]</sup>的研究发现,刺激心衰患者副交感神经 4 周后,在半年的随访

期中患者明尼苏达评分、左室收缩功能等方面有所改善,但此类试验目前较少,病例数有限。

直接刺激迷走神经可能过度刺激,引起不良反应,心衰患者可能因缓慢心律失常甚至心脏停搏死亡,不适当的迷走刺激也会加重血流动力学的紊乱。目前尚无相关证据,需要更大规模的临床试验,以获得充足的应用经验,才能运用于临床。

副交感神经系统从各方面影响着心衰的预后,一些小型的研究提示通过增强副交感神经可能对心衰治疗有效。深入研究副交感神经与心衰的关系可能为我们提供一种新的治疗心衰的方法。

### 参 考 文 献

- [1] Brodde OE, Bruck H, Leineweber K, et al. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart[J]. *Basic Res Cardiol*, 2001, 96(6):528-538.
- [2] Communal C, Singh K, Sawyer DB, et al. Opposing effects of beta(1)- and beta(2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: role of a pertussis toxin-sensitive G protein[J]. *Circulation*, 1999, 100(22):2210-2212.
- [3] Baba A, Yoshikawa T, Fukuda Y, et al. Autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptors: new upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(13):1108-1115.
- [4] Liu HR, Zhao RR, Jiao XY, et al. Relationship of myocardial remodeling to the genesis of serum autoantibodies to cardiac beta(1)-adrenoceptors and muscarinic type 2 acetylcholine receptors in rats[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(11):1866-1873.
- [5] Wang Z, Shi H, Wang H. Functional M3 muscarinic acetylcholine receptors in mammalian hearts[J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 142(3):395-408.
- [6] Shi H, Wang H, Li D, et al. Differential alterations of receptor densities of three muscarinic acetylcholine receptor subtypes and current densities of the corresponding K channels in canine atria with atrial fibrillation induced by experimental congestive heart failure[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2004, 14(1-2):31-40.
- [7] Wang H, Lu Y, Wang Z. Function of cardiac M3 receptors[J]. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2007, 27(1):1-11.
- [8] Bibevski S, Dunlap ME. Prevention of diminished parasympathetic control of the heart in experimental heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(4):H1780-H1785.
- [9] Baba A, Yoshikawa T, Fukuda Y, et al. Autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptors: new upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(4):1108-1115.
- [10] Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al, for the Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(9):823-830.
- [11] Hare JM, Keaney JF Jr, Balligand JL, et al. Role of nitric oxide in parasympathetic modulation of beta adrenergic myocardial contractility in normal dogs[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(1):360-366.
- [12] Sabbah HN, Gupta RC, Rastogi S, et al. Treating heart failure with cardiac contractility modulation electrical signals[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2006, 3(1):21-24.
- [13] Champion HC, Skaf MW, Hare JM. Role of nitric oxide in the pathophysiology of heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2003, 8(1):35-46.
- [14] Vanoli E, Adamson PB. What does the future hold for the management of chronic heart failure[J]? *Eur Heart J Suppl*, 2006, 8(1):C51-C57.
- [15] Oke SL, Tracey KJ. From CNI-1493 to the immunological homunculus: physiology of the inflammatory reflex[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(3):1-6.
- [16] Wang H, Liao H, Ochani M, et al. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis[J]. *Nat Med*, 2004, 10(11):1216-1221.
- [17] Shishehbor MH, Alves C, Rajagopal V. Inflammation: implications for understanding the heart-brain connection[J]. *Cleve Clin J Med*, 2007, 74(Suppl 1):S37-S41.
- [18] Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, et al. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study[J]. *Mol Med*, 2007, 13(3-4):178-184.
- [19] 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(1):7072-7075.
- [20] Behling A, Moraes RS, Rohde LE, et al. Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces ventricular arrhythmia and enhances heart rate variability in heart failure[J]. *Am Heart J*, 2003, 146(3):494-500.
- [21] Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, et al. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy[J]. *Circulation*, 2008, 118(8):863-871.
- [22] Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training: what's the link[J]. *Exp Physiol*, 2002, 87(4):423-435.
- [23] Ondocin PT, Narsipur SS. Influence of angiotensin converting enzyme inhibitor treatment on cardiac autonomic modulation in patients receiving hemodialysis[J]. *Nephrology*, 2006, 11(6):497-501.
- [24] Xu XL, Zang WJ, Lu J, et al. Effects of carvedilol on M2 receptors and cholinesterase-positive nerves in adriamycin-induced rat failing heart[J]. *Auton Neurosci*, 2006, 130(1-2):6-16.

(下转第 228 页)

- tion of a sensitive IMA cutpoint to predict cardiac events in patients with chest pain[J]. *Emerg Med J*, 2009, 26(11): 791-796.
- [12] Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, et al. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study[J]. *Am Heart J*, 2010, 159(4):570-576.
- [13] Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome[J]. *CMAJ*, 2005, 172(13):1685-1690.
- [14] Hjortshøj S, Dethlefsen C, Kristensen SR, et al. Determinants of the release pattern of ischaemia-modified albumin in acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2010, 70(4): 244-251.
- [15] Demir H, Topkaya BC, Erbay AR, et al. Ischaemia-modified albumin elevation after percutaneous coronary intervention reflects albumin concentration rather than ischaemia[J]. *Ann Clin Biochem*, 2009, 46(Pt 4):327-331.
- [16] 戴军仁, 任海燕, 张爱华, 等. 经皮冠状动脉介入治疗有无侧支循环时血浆缺血修饰白蛋白的变化及其意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2008, 7(9):82-83.
- [17] 付鑫, 戴显松, 吴桂平, 等. 急性冠脉综合征患者血清缺血修饰清蛋白水平与冠脉造影结果对比分析[J]. *中国医药导报*, 2009, 6(16):16-17.
- [18] 崔波, 孙尧, 徐伟, 等. 缺血修饰白蛋白与冠状动脉病变的关系[J]. *山东医药*, 2008, 48(9):54-55.
- [19] Sbarouni E, Georgiadou P, Panagiotakos D, et al. Increased ischaemia modified albumin following coronary artery bypass grafting[J]. *Biomarkers*, 2009, 14(1):38-42.
- [20] Karahan SC, Koramaz I, Altun G, et al. Ischemia-modified albumin reduction after coronary bypass surgery is associated with the cardioprotective efficacy of cold-blood cardioplegia enriched with N-acetylcysteine; a preliminary study[J]. *Eur Surg Res*, 2010, 44(1):30-36.
- [21] Lee DH, Jeon HK, Park HJ, et al. Change in ischemia-modified albumin and its clinical significance during exercise stress testing[J]. *Circ J*, 2010, 74(3):484-489.
- [22] Guven S, Alver A, Mentese A, et al. The novel ischemia marker 'ischemia-modified albumin' is increased in normal pregnancies[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2009, 88(4): 479-482.
- [23] Turedi S, Patan T, Gunduz A, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism; an experimental study[J]. *Am J Emerg Med*, 2009, 27(6):635-640.
- [24] Mentese A, Mentese U, Turedi S, et al. Effect of deep vein thrombosis on ischaemia-modified albumin levels[J]. *Emerg Med J*, 2008, 25(12):811-814.
- [25] Gunduz A, Turedi S, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents[J]. *Am J Emerg Med*, 2008, 26(8):874-878.

(收稿:2010-04-23 修回:2010-05-19)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 215 页)

- [25] Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome[J]. *Circulation* 2007, 99(9): 1173-1182.
- [26] 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.
- [27] Wallick DW, Zhang Y, Tabata T, et al. Selective AV nodal vagal stimulation improves hemodynamics during acute atrial fibrillation in dogs[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(4):H1490-H1497.
- [28] Zhuang S, Zhang Y, Mowrey KA, et al. Ventricular rate control by selective vagal stimulation is superior to rhythm regularization by atrioventricular nodal ablation and pacing during atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2002, 106(14): 1853-1858.
- [29] 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[J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 4(Suppl):166. Abstract
- [30] 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.

(收稿:2010-05-05 修回:2010-06-07)

(本文编辑:丁媛媛)