

维利西呱治疗慢性心力衰竭的研究进展

孙玉 郭守玉 龙明智

【摘要】 慢性心力衰竭是各种心血管疾病的终末表现及主要死因,除了经典的神经内分泌阻滞药物,还有对其他靶点进行干预的药物。可溶性鸟苷酸环化酶激动剂维利西呱可通过作用于一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环鸟苷酸通路,治疗慢性心力衰竭。该文介绍维利西呱的作用机制和相关临床试验进展。

【关键词】 可溶性鸟苷酸环化酶;维利西呱;慢性心力衰竭

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.02.004

慢性心力衰竭(心衰)常出现在某些心血管疾病(如冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压等)的终末阶段^[1]。近年来,心衰相关指南提出将血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、钠-葡萄糖同向转运体2抑制剂纳入慢性心衰的一线治疗^[2],形成“新四联疗法”(肾素血管紧张素系统抑制剂+ β 受体阻滞剂+醛固酮受体拮抗剂+钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂),以降低心血管事件的发生。可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂可作为慢性心衰治疗的II类推荐。

1998年,诺贝尔医学或生理学奖获得者穆拉德从环化核苷酸产物中分离出了sGC,并发现一氧化氮(NO)-sGC-环鸟苷酸(cGMP)通路。LEPHT试验^[3]结果表明在合并肺动脉高压的射血分数降低的心衰(HFrEF)患者中,sGC激动剂利奥西呱安全有效;DILATE-1试验^[4]则提示利奥西呱在合并肺动脉高压的射血分数保留的心衰(HFpEF)患者中具有良好耐受性。维利西呱与利奥西呱作用相似,目前正在研究其对于HFrEF以及HFpEF,尤其是失代偿性心衰患者的作用。2021年欧洲心脏病学会(ESC)心衰指南^[2]、中国专家共识^[5]等均表示维利西呱可以用于心功能II~III级的心衰患者,以降低心衰死亡或住院率。

1 维利西呱作用机制

NO广泛分布在人体各个组织中,其中血管内皮细胞主要产生内源性NO,NO通过细胞膜迅速传递至血管平滑肌细胞,使平滑肌松弛,动脉血管

扩张。鸟苷酸环化酶可分为膜结合型和可溶性^[6],膜结合型鸟苷酸环化酶主要与心房利钠肽、脑钠肽结合,而sGC则与可以自由通过细胞膜的NO结合,是目前NO在细胞内的唯一受体^[7]。cGMP是细胞内的第二信使,通过激活cGMP依赖性蛋白激酶途径发挥抗炎、扩张血管、改善冠状动脉血流、抗心肌纤维化、抗心肌肥大、改善心室重构等作用^[8-9]。慢性心衰患者由于存在炎症反应、血管内皮受损等,内源性NO的产生以及有效利用率下降,sGC相对缺乏,cGMP合成减少,导致血管舒张功能失调、心肌纤维化、心室重构等,这些异常会加剧炎症反应及血管内皮障碍,形成了恶性循环,加速心衰的发生。

维利西呱升高cGMP的机制包括:(1)维利西呱可以通过稳定NO与sGC的结合位点,增加sGC对内源性NO的敏感性;(2)维利西呱可以不依赖于NO,通过与NO无关的亚基结合位点直接刺激sGC^[10]。因此,维利西呱可以既独立于NO,又协同NO刺激sGC,修复NO-sGC-cGMP通路,促进cGMP生成。研究表明,维利西呱在人体内与血浆蛋白结合率高,清除率低,半衰期长,能使sGC活性增加数十倍,维利西呱与NO供体的协同作用可使sGC活性增加数百倍^[11]。维利西呱独特的作用机制,使其除了有保护心脏及血管的作用外,还可以增加肾脏血流量,减轻水钠潴留,保护肾脏^[12],以及增加脂质吸收,加速棕色脂肪分化,发挥抗肥胖作用^[13],这对于合并肾功能不全的心衰患者的治疗具有积极意义。ESC发布的研究证实,沙库巴曲缬沙坦与维利西呱一起服用时,相互影响较小,仅维

利西呱的药物耐受性小幅降低^[14], 这表明维利西呱可用于心衰患者的药物联合治疗。

2 关于维利西呱的临床研究

2.1 HFrEF 相关试验

2.1.1 SOCRATES-REDUCED 试验 SOCRATES-REDUCED 试验^[15] 是主要探究维利西呱在 HFrEF 患者中耐受性及最佳剂量的 II 期临床试验。该试验纳入 456 例左室射血分数 (LVEF) <45%、1 个月内发生过恶性慢性心血管事件的患者, 入组后的患者接受安慰剂或不同剂量的维利西呱, 观察第 12 周时 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 较基线的变化, 结果发现在主要终点事件上治疗组与安慰剂组的差异无统计学意义, 各剂量组的患者对维利西呱均具有较好的耐受性。同时, 研究显示维利西呱与 NT-proBNP 水平的降低存在剂量-效应关系, 即维利西呱剂量越高, NT-proBNP 水平的下降越明显。该临床试验还发现, 在维利西呱治疗 12 周后, 患者体内高敏 C 反应蛋白及尿酸显著降低^[16]。

2.1.2 VICTORIA 试验 II 期临床试验表明维利西呱具有较好的安全性和耐受性, 默沙东公司进行了维利西呱 III 期临床试验 (VICTORIA 试验)^[17], 将 5 050 例已接受标准疗法的 HFrEF 患者纳入试验, 比较维利西呱与安慰剂对心血管死亡和因心衰住院风险的影响, 结果显示维利西呱组主要终点事件 (心血管死亡和因心衰住院的复合终点) 较安慰剂组下降 10%; 次要终点事件 (首次和再次因心衰住院、全因死亡和首次因心衰住院的复合终点, 全因死亡) 方面, 维利西呱组患者的再次因心衰住院发生率较安慰剂组显著降低; 其余终点事件发生率 2 组的差异无统计学意义。与其他研究相比, 该试验的研究对象是近期发生过失代偿事件的 HFrEF 患者, 其 NT-proBNP 明显升高, 结果显示维利西呱可以显著降低这类患者的心血管死亡率和因心衰住院率。本中心参与该临床试验, 结果初步证实维利西呱对于治疗恶性心衰患者具有良好疗效。此外, VICTORIA 试验探究维利西呱应用于严重肾功能不全患者的疗效。虽然结果未显示出明显统计学差异, 但从整体上来看, eGFR 水平下降在维利西呱组与安慰剂组间的差异无统计学意义, 这提示在心衰合并严重肾功能不全患者中使用维利西呱是有效、安全的。对于严重肾功能不全的患者, 可以考虑在接受标准心衰药物治疗方案的基础上加用维利西呱。

2.1.3 VICTOR 试验 默沙东公司对维利西呱在 HFrEF 患者中的疗效及安全性进行评估 (VICTOR 试验)。此次试验与之前 VICTORIA 试验的显著不同之处在于: 纳入患者为标准化药物治疗的心衰患者, 入组前 6 个月内没有因心衰住院或 3 个月内没有门诊静脉使用过利尿剂, 脑钠肽升高的具体情况未进一步说明。目前该试验仍在进行中, 预期试验结果是在没有因心衰住院或门诊静脉使用利尿剂的心衰患者中, 维利西呱较安慰剂可以更好地降低心血管死亡或因心衰住院的风险。本中心也参与了该临床试验, 目前进展顺利。此试验若顺利完成, 将进一步证明维利西呱不仅可以用于治疗恶性心衰, 也可应用于轻中度心衰患者。

2.2 HFpEF 相关试验

2.2.1 SOCRATES-PRESERVED 试验 SOCRATES-PRESERVED 试验^[18] 是主要确定维利西呱对提高 HFpEF 患者生活质量、运动耐量的效果和安全性 II 期临床研究。入组患者接受不同剂量的维利西呱或安慰剂, 该试验主要观察第 12 周时 NT-proBNP 和左房容积较基线的变化情况。研究结果显示维利西呱在 HFpEF 患者中耐受性良好, 虽然与安慰剂相比在终点事件上的差异无统计意义, 但是对 HFpEF 患者生活质量有一定改善作用。

2.2.2 VITALITY-HFpEF 试验 在提高生存率的同时, 改善心功能, 减轻症状和最大限度地提高生活质量, 对 HFpEF 患者同样重要。SOCRATES-PRESERVED 试验表明维利西呱可以改善患者的堪萨斯城心肌病问卷体力限制 (KCCQ PLS) 评分。在此研究基础上, VITALITY-HFpEF 试验^[19-20] 观察 24 周治疗后 KCCQ PLS 评分、6 min 步行试验 (6MWT) 距离较基线的变化情况, 评估维利西呱是否可以安全、有效地改善 HFpEF 患者的生活质量。该试验纳入 789 例 HFpEF (LVEF ≥ 45%) 且心功能 II ~ III 级的患者, 这些患者入组前 6 个月内出现过恶性心衰, 并伴有 BNP 的升高。虽然维利西呱组并没有明显改善 KCCQ PLS 评分及 6MWT 距离, 但是该研究确定了维利西呱 15 mg 剂量的安全性和有效性, 拓展了维利西呱在慢性心衰中的用药经验。

3 小结

神经内分泌系统的拮抗剂可有效改善患者心室重构, 改善预后, 但不良反应多, 对于恶性心衰的治疗效果并不显著。VICTORIA 试验证明维利西呱

可使高危心衰人群获益,而且不会造成电解质紊乱、肾功能不全等不良反应,在使用过程中不需要检测肾功能或电解质。虽然在 VICTORIA 试验中,维利西呱可导致低血压、贫血和晕厥症状,但发生率与安慰剂相当^[21]。2022 年 5 月,维利西呱已在我国上市。对于 HFpEF 患者,维利西呱的疗效尚不能明确,期待后续研究能够发掘维利西呱对 HFpEF 的有效治疗作用。

参 考 文 献

- [1] Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure[J]. *J Card Fail*, 2021;S1071-9164(21)00050-6.
- [2] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.
- [3] Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase II b double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study[J]. *Circulation*, 2013, 128(5):502-511.
- [4] Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study[J]. *Chest*, 2014, 146(5):1274-1285.
- [5] 中华医学会老年医学分会心血管疾病学组,《老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识》编写组. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(5):550-561.
- [6] 夏晓东,徐正衿. 可溶性鸟苷酸环化酶及其调节[J]. *国外医学(生理、病理科学与临床分册)*, 2003, 23(4):396-399.
- [7] Aimò A, Castiglione V, Vergaro G, et al. The place of vericiguat in the landscape of treatment for heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4):1165-1171.
- [8] Friebe A, Sandner P, Schmidt KO. cGMP: a unique 2nd messenger molecule—recent developments in cGMP research and development[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, 393(2):287-302.
- [9] Blanton RM. cGMP signaling and modulation in heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(5):385-398.
- [10] Dasgupta A, Bowman L, D'Arsigny CL, et al. Soluble guanylate cyclase: a new therapeutic target for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(1):88-102.
- [11] Boettcher M, Gerisch M, Lobmeyer M, et al. Metabolism and pharmacokinetic drug-drug interaction profile of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator: results from preclinical and phase I healthy volunteer studies[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(11):1407-1418.
- [12] Shea CM, Price GM, Liu G, et al. Soluble guanylate cyclase stimulator praliciguat attenuates inflammation, fibrosis, and end-organ damage in the Dahl model of cardiorenal failure[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(1):F148-F159.
- [13] Hulot JS, Trochu JN, Donal E, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(14):1847-1855.
- [14] Coats AJ. Vericiguat for heart failure and the Victoria trial—the dog that didn't bark?[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(4):576-577.
- [15] Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(21):2251-2262.
- [16] Kramer F, Voss S, Roessig L, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericiguat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9):1675-1683.
- [17] Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: the VICTORIA trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(2):96-104.
- [18] Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15):1119-1127.
- [19] Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(15):1512-1521.
- [20] Butler J, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Rationale and design of the VITALITY-HFpEF trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(5):e005998.
- [21] Krishnan SM, Kraehling JR, Eitner F, et al. The impact of the nitric oxide (NO)/soluble guanylyl cyclase (sGC) signaling cascade on kidney health and disease: a preclinical perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6):1712.

(收稿:2022-07-06 修回:2022-11-22)

(本文编辑:胡晓静)

心力衰竭自主神经调节器械疗法研究进展

秦铭 李宁 陈乾 徐志云

【摘要】 治疗心力衰竭的自主神经调节器械疗法,按其作用靶点可分为压力感受器、迷走神经、内脏神经、膈神经、肾神经和脊髓神经等 6 种途径。该文介绍了各种疗法的技术特征及临床试验结果。

【关键词】 心力衰竭;自主神经系统;器械疗法;临床试验

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.02.005

心力衰竭(心衰)的发病率和患病率随着年龄的增长而增加^[1-2]。常见病因包括缺血性心脏病、心肌梗死、高血压和瓣膜性心脏病等。根据 2022 年美国心脏协会心衰管理指南,按照左室射血分数(LVEF)对心衰进行分类,不同 LVEF 水平的患者对治疗的反应不同^[3-4]。

针对射血分数降低的心衰(HFrEF),有不少有效药物可供使用^[5],但针对射血分数保留的心衰(HFpEF)和射血分数轻度降低的心衰(HFmrEF),缺乏有效治疗方法^[6],迫切需要开发新的药物或器械疗法以加强对各种表型心衰患者的精细化管理。

心衰的重要特征之一是自主神经系统(ANS)功能障碍^[7-8]。ANS 可维持血压和心脏后负荷^[9],在心衰急性期,交感神经系统活动上调是为抵消收缩力降低而启动的基本代偿反应^[10],但从长远来看,却是心功能障碍的主要因素^[11]。ANS 在心衰的发病机制中起重要的作用^[12]。

刺激调节 ANS 内的生物靶点,包括压力感受器、迷走神经、内脏神经、膈神经、肾神经和脊髓神经等^[13],可能会延缓心衰的发展^[14]。

1 压力反射激活疗法

交感神经活动主要由压力反射控制的负反馈系统决定,改善压力反射可以改善心衰的神经激素变化^[15]。研究表明,刺激颈动脉压力感受器能够降低血管阻力和增加静脉容量^[16],压力反射激活疗法(BAT)是治疗心衰的潜在疗法。

BAT 的代表性装置 Barostineosystem (CVRx

公司)具有与起搏器相似的安全性,可皮下植入右侧或左侧胸部区域,固定在同侧颈动脉分叉处。通过对颈静脉窦的电刺激而激活压力反射^[7]。HOPE4HF 是 1 项随机 II 期试验(NCT01471860),旨在评估 Barostineosystem 对治疗心衰的安全性。与对照组相比,BAT 组患者的 6 min 步行距离、明尼苏达生活质量评分(MLHFQ 评分)和纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级均有所改善^[17]。BeAT-HF 试验(NCT01360203)正在进行,该试验纳入了 408 例 NYHA 心功能分级 II~III 级、LVEF≤35% 和 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)<1 600 pg/mL 的心衰患者。与对照组相比,接受 BAT 治疗的患者在治疗后 6 个月时的生活质量和 6 min 步行距离改善,NT-proBNP 水平降低^[18]。美国食品药品监督管理局于 2019 年批准了 Barostimneosystem,用于改善 NYHA 心功能 II~III 级的 HFrEF 患者的心衰症状。

MobiusHDEVBA 装置(Vascular Dynamics 公司)是 1 种植入式颈动脉窦刺激装置,会引起颈动脉窦壁的局部拉伸,可激活压力感受器,但不会对其血流动力学产生有害影响^[19]。CALM-FIM-EUR 试验(NCT01911897)纳入了 30 例顽固性高血压患者(在至少 3 种降压药的最大耐量下保持至少 30 d 收缩压>160 mmHg)^[20]。将 MobiusHDEVBA 装置植入患者单侧颈内动脉的颈动脉窦部位,结果显示,MobiusHDEVBA 装置在植入 6 个月时具有显著的血压降低作用,患者的 24 h 动态血压降低了 21/12 mmHg^[21]。因此,MobiusHDEVBA 装置可用于改善心衰患者的高血压,但其安全性和有效性仍需进一步验证。

基金项目:国家自然科学基金(81870287);长海医院“深蓝 123”重点攻关项目(2019YSL003)
作者单位:200433 上海海军军医大学附属长海医院心血管外科
通信作者:徐志云, E-mail: zhiyunxu@hotmail.com

2 迷走神经调节疗法

迷走神经刺激 (VNS) 的代表性装置是 CardioFit 系统 (BioControl 公司), 该系统由植入式神经刺激器和右心室心内膜传感器组成, 向右侧颈部迷走神经传递低电流脉冲, 旨在通过左心室的电极感应心率, 在调节 VNS 的同时防止发生心动过缓^[22]。INOVA-HF 试验纳入了 700 多例 NYHA 心功能分级 III 级、LVEF $\leq 40\%$ 和左室舒张末期内径 (LVEDD) 在 50~80 mm 的心衰患者, 在随访 12 个月时, VNS 组心功能分级、生活质量和 6 min 步行距离均有显著改善^[23]。

ANTHEM-HF 试验评估了 DemipulseModel103 脉冲发射器 (LivaNova 公司) 对心衰治疗的安全性和有效性, 并比较了左侧和右侧 VNS 的效果。平均输出电流为 (2.0 ± 0.6) mA, 脉冲宽度为 250 μ s, 脉冲频率为 10 Hz, VNS 持续 6 个月。结果表明在随访的 42 个月内, 患者的 LVEF 从 $(35 \pm 7)\%$ 增加到 $(41 \pm 12)\%$ ($P < 0.005$), 6 min 步行距离增加 95 m [从 (293 ± 62) m 到 (388 ± 70) m, $P < 0.001$]。左侧或右侧 VNS 刺激无显著差异^[24]。当刺激频率从 10 Hz 降低到 5 Hz 时, 不良反应减少。1 项正在进行的临床试验 ANTHEM-HFrEF (NCT03425422) 将探讨 VNS 改善心衰的最佳频率^[25]。ANTHEM-HFpEF 试验是正在进行中的多中心开放试验, 旨在评估 VNS 系统在治疗 HFpEF 和 HFrEF 患者中的有效性、耐受性和安全性^[26]。

3 内脏神经调节疗法

由于心脏充盈压过度升高, 心衰患者常会出现运动能力受限的症状。容量再分配被认为是导致心肺充血的重要因素^[27]。内脏血管腔是心衰时容量再分配的主要贡献者^[28], 其容量的主要调节系统包括控制动静脉血管张力的内脏神经中的交感神经纤维。因此, 内脏神经调节成为心衰的潜在治疗靶点^[29]。

SplanchnicHF-1 试验 (NCT02669407) 纳入了 11 例 NYHA 心功能分级 III~IV 级且平均肺动脉楔压 (PCWP) > 15 mmHg 的心衰患者, 接受短期双侧内脏神经阻滞 (SNB)^[30]。SNB 后平均左房容积指数从 (76 ± 23) mL 下降至 (64 ± 12) mL, $P = 0.043$ 。

SplanchnicHF-2 试验 (NCT03453151) 纳入了 19 例静息时 PCWP ≥ 15 mmHg 或运动时 PCWP ≥ 25 mmHg 的心衰患者, 其中 5 例接受短期

单侧 SNB, 10 例接受短期双侧 SNB。结果表明, 患者静息时的右心房压力从 (13.8 ± 4.0) mmHg 降低至 (8.4 ± 4.1) mmHg ($P < 0.001$), 静息时 PCWP 从 (28.3 ± 7.6) mmHg 降至 (20.3 ± 9.5) mmHg ($P < 0.001$), 运动诱发的峰值 PCWP 从 (34.8 ± 10.0) mmHg 下降到 (25.1 ± 10.7) mmHg ($P < 0.001$)^[31]。

1 项内脏手术切除术试验 (NCT03715543) 探究了手术永久性切除右侧内脏神经治疗 HFpEF 的可行性, 结果表明, 在术后第 20 周, 患者运动时的 PCWP 平均降低 6.2 mmHg ($P < 0.05$), 术后 12 个月时, NYHA 心功能分级和生活质量也有所改善^[31]。

4 膈神经调节疗法

伴有潮式呼吸 (CSR) 的中枢性睡眠呼吸暂停 (CSA) 在心衰患者中很常见, 会导致心衰恶化。单侧经静脉膈神经刺激 (PNS) 能够在 CSA 发作期间启动和维持自然和生理性的呼吸模式。

膈神经调节的代表性装置是 RemedēSystem (Respicardia 公司), 通过植入左心包或右头臂静脉来刺激邻近的膈神经, 导致膈肌收缩。能够有效缓解心衰患者的 CSA 症状。呼吸心动疗法的慢性评估 (NCT01124370) 是 1 项前瞻性多中心试验, 旨在确定单侧 PNS 对 CSA 的长期安全性和有效性。结果显示, 治疗 3 个月后睡眠中平均每小时呼吸暂停和低通气的次数 (AHI)、中枢性呼吸暂停指数 (CAI) 等均有改善, 并伴随嗜睡和心衰症状的缓解, 治疗 6 个月后心衰生活质量量表 (MLHFQ) 评分显著改善^[32]。

EupneaSystem (RespiCardia 公司) 也是一种 PNS 装置, PNS 用于治疗具有 CSA 症状的心衰患者的可行性研究 (NCT00909259) 纳入了 8 例 AHI 指数 ≥ 15 次/h 的心衰患者, 这是第一个评估经静脉 PNS 在心衰患者中安全性和有效性的研究。结果表明与装置植入前相比, 装置植入后 AHI、CAI、LVEF 和 6 min 步行距离均有显著改善 (均 $P < 0.01$)^[33]。

5 肾神经调节疗法

容量管理是影响充血性心衰患者治疗效果的重要因素。多数心衰患者会出现液体潴留的症状和体征, 且由于心衰病程的发展和长期使用利尿剂, 交感神经系统会变得过度活跃。肾交感神经去神经支配 (RDN) 可用于治疗药物难治性高血压, 研究人员发现 RDN 会降低全身交感神经张力, 可

能成为治疗难治性心衰的潜在靶点。

RDN 的代表装置有 SymplicityFlex 单电极导管系统试验 (Medtronic 公司), 该装置用于进行双侧肾神经消融, 对每条主要的肾动脉进行 4~6 次消融。SymplicityHF 试验 (NCT01392196) 纳入了 39 例 LVEF<40% 且 NYHA 心功能分级 II~III 级的心衰患者, 旨在评估 RDN 的安全性和有效性。结果表明, RDN 与心衰患者术后 12 个月时 NT-proBNP 的降低有关, RDN 后心脏或肾功能的其他指标没有恶化^[34]。

Peregrine 导管装置 (AblativeSolutions 公司) 通过将无水酒精注射到肾动脉的血管周围, 阻断过度活跃的交感神经信号转导。Peregrine 导管装置治疗高血压的上市后研究 (NCT02570113) 旨在评估 Peregrine 导管装置的安全性和有效性, 在高血压患者中进行双侧酒精介导的 RDN, 每支动脉注射 0.6 mL/次。结果表明, 术后 6 个月平均 24 h 动态血压显著降低 11/7 mmHg ($P<0.001$)^[35]。TARGETBPI 试验 (NCT02910414) 是 1 项正在进行的随机、双盲、多中心对照试验, 受试者以 1:1 随机分配到治疗组与对照组, 同样旨在评估 Peregrine 导管的安全性与有效性。

上述试验表明 RDN 可用于改善心衰症状。此外, 目前正在研发的射频消融 RDN 装置还包括 Spyral 装置 (Medtronic 公司)、EnligHTN 装置 (雅

培公司) 和 Paradise 装置 (ReCorMedical 公司) 等^[36]。

6 脊髓神经调节疗法

在几项临床前研究中, 脊髓刺激 (SCS) 已被证明能够增强副交感神经活动以及增加 LVEF。然而, SCS 的最佳持续时间 (间歇性与连续性) 尚有争议, 其作用机制仍不完全清楚^[37]。

PrimeADVANCED 装置 (Medtronic 公司) 是 SCS 的代表性装置, 该刺激器被放置在侧腹壁皮下, 如果患者已经植入了心血管装置, 则将 SCS 植入另一侧。

DEFEAT-HF 试验 (NCT01112579) 是 1 项前瞻性随机对照试验, 纳入了 81 例 LVEF≤35%, NYHA 心功能分级 III 级且 QRS 持续时间<120 ms 的心衰患者, 旨在确定脊髓神经调节治疗心衰的可行性。结果表明, 6 个月时与单独的指导性药物治疗相比, 联合 SCS 治疗的安全性是可接受的, 但是心室结构重构的结果没有统计学差异。

SCSHEART 研究在 17 例 NYHA 心功能分级 III 级的患者中植入了 SCS 装置, 结果显示 NYHA 心功能分级、左室收缩末期容积和 LVEF 有显著改善^[38]。这表明 SCS 安全可行, 并且有可能改善有严重症状的心衰患者的症状、左室功能和生活质量^[39]。

近年来治疗心衰的自主神经调节器械疗法的临床试验见表 1。

表1 治疗心衰的自主神经调节器械疗法临床试验

装置名称	作用靶点	已完成/进行中的临床试验
Barosti neo system	颈动脉窦	HOPE4HF (NCT01471860) ^[17] BeAT-HF (NCT01360203) ^[18]
MobiusHD EVBA 装置	颈动脉窦	CALM-FIM_EUR (NCT01911897) ^[20]
CardioFit system	迷走神经	INOVATE-HF (NCT01303718) ^[23]
Demipulse Model 103 脉冲发射器	迷走神经	ANTHEM-HF ^[24] ANTHEM-HFrEF (NCT03425422) ^[25] ANTHEM-HFpEF ^[26]
Splanchnic Nerve Block	内脏神经	Splanchnic HF-1 (NCT02669407) ^[30] Splanchnic HF-2 (NCT03453151) ^[31]
Remedē System	膈神经	Chronic Evaluation of Respicardia Therapy (NCT01124370) ^[33] Remed ē SystemTherapy Study(NCT03884660) ^[41]
Eupnea System	膈神经	膈神经刺激对 CSA 患者影响的可行性研究 (NCT00909259) ^[34]
Symplicity Flex 单电极导管系统	肾神经	SymplicityHF (NCT01392196) ^[35]
Peregrine 导管装置	肾神经	Peregrine 导管装置的上市后研究 (NCT02570113) ^[36] TARGET BPI (NCT02910414) ^[36]
PrimeADVANCED 装置	脊髓神经	DEFEAT-HF (NCT01112579) ^[38] SCS HEART ^[40]

7 小结

多种自主神经调节器械疗法已被批准用于各种类型的慢性心衰的治疗。然而, 自主神经调节器

械疗法的临床试验入组患者较少, 仍需要更多临床证据证实其有效性和安全性, 为各种类型的心衰患者提供个性化精准化的治疗。

参 考 文 献

- [1] Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10):1421-1434.
- [2] Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of heart failure[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 243:15-33.
- [3] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):e895-e1032.
- [4] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16):e147-e239.
- [5] Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan[J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(2):327-336.
- [6] Mascolo A, di Mauro G, Cappelletta D, et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175:106035.
- [7] Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, et al. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(9):977-983.
- [8] Lachowska K, Gruchala M, Narkiewicz K, et al. Sympathetic activation in chronic heart failure: potential benefits of interventional therapies[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(7): 51.
- [9] Stavrakis S, Kulkarni K, Singh JP, et al. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias: methods to assess treatment and outcomes[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020, 6(5):467-483.
- [10] Wagner BR, Frishman WH. Devices for autonomic regulation therapy in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Cardiol Rev*, 2018, 26(1):43-49.
- [11] Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, et al. Sympathetic nervous system activation and heart failure: current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers[J]. *World J Cardiol*, 2020, 12(8):373-408.
- [12] Guzik M, Urban S, Iwanek G, et al. Novel therapeutic devices in heart failure[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(15):4303.
- [13] Buckley U, Shivkumar K, Ardell JL. Autonomic regulation therapy in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2015, 12(4): 284-293.
- [14] Konstam MA, Mann DL, Udelson JJE, et al. Advances in our clinical understanding of autonomic regulation therapy using vagal nerve stimulation in patients living with heart failure[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:857538.
- [15] 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.
- [16] Burgoyne S, Georgakopoulos D, Belenkie I, et al. Systemic vascular effects of acute electrical baroreflex stimulation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(2):H236-H241.
- [17] Zile MR, Lindenfeld JA, Weaver FA, et al. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(1):1-13.
- [18] Gronda E, Brambilla GM, Seravalle G, et al. Effects of chronic carotid baroreceptor activation on arterial stiffness in severe heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(10):838-846.
- [19] Peter DA, Alemu Y, Xenos M, et al. Fluid structure interaction with contact surface methodology for evaluation of endovascular carotid implants for drug-resistant hypertension treatment[J]. *J Biomech Eng*, 2012, 134(4):041001.
- [20] van Kleef MEAM, Devireddy CM, van der Heyden J, et al. Treatment of resistant hypertension with endovascular baroreflex amplification: 3-year results from the CALM-FIM study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2022, 15(3):321-332.
- [21] Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study[J]. *Lancet*, 2017, 390(10113): 2655-2661.
- [22] Nearing BD, Libbus I, Carlson GM, et al. Chronic vagus nerve stimulation is associated with multi-year improvement in intrinsic heart rate recovery and left ventricular ejection fraction in ANTHEM-HF[J]. *Clin Auton Res*, 2021, 31(3): 453-462.
- [23] Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATE-HF trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(2):149-158.
- [24] Premchand RK, 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 Card Fail*, 2014, 20(11):808-816.
- [25] Sharma K, Premchand RK, Mittal S, et al. Long-term follow-up of patients with heart failure and reduced ejection fraction receiving autonomic regulation therapy in the anthem-hf pilot study[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 323:175-178.
- [26] DiCarlo LA, Libbus I, Kumar HU, et al. Autonomic regulation therapy to enhance myocardial function in heart failure patients: the ANTHEM-HFpEF study[J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(1):95-100.
- [27] Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of volume redistribution in the congestion of heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8):e006817.
- [28] Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(5): 669-675.
- [29] Barnes RJ, Bower EA, Rink TJ. Haemodynamic responses to stimulation of the splanchnic and cardiac sympathetic nerves in the anaesthetized cat[J]. *J Physiol*, 1986, 378:417-436.