

迷走神经干预在心血管疾病中的治疗作用

朱静文¹ 蒋桔泉²

(1. 武汉科技大学医学院, 湖北 武汉 430065; 2. 中部战区总医院心内科, 湖北 武汉 430070)

【摘要】心脏自主神经系统主要由交感神经和迷走神经系统构成,其在心血管疾病的发生和发展中起到重要作用。大量动物实验和临床研究证实交感神经张力增高与多种疾病相关。近年来,迷走神经干预在心力衰竭、心律失常、血管迷走性晕厥和心血管炎症反应等心血管疾病中的治疗作用已得到证实。现就迷走神经干预在心血管疾病中的治疗作用做一综述。

【关键词】心血管疾病;迷走神经;交感神经

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.021

Therapeutic Effect of Vagus Nerve Intervention in Cardiovascular Disease

ZHU Jingwen¹, JIANG Juquan²

(1. Medical School of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China; 2. Department of Cardiology, Central War Zone General Hospital of PLA, Wuhan 430070, Hubei, China)

【Abstract】 Autonomic nervous system is composed of sympathetic nerve and vagus nerve, it plays a critical role in the pathogenesis and development of cardiovascular diseases. It has been proved that the hyperactivity of sympathetic nerve contributes to the pathogenesis of the diseases in a great amount of trials in vitro and clinical practices. In recent years, it has also been confirmed that the role of vagal intervention in the treatment of cardiovascular diseases such as heart failure, arrhythmia, vasovagal syncope and cardiovascular inflammation. Here is to make a review of the therapeutic effect of vagus nerve intervention in cardiovascular diseases.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Vagus nerve; Sympathetic nerve

心脏自主神经系统主要由交感神经和迷走神经系统构成,正常生理情况下,交感神经和迷走神经的活动相互拮抗又相互协调,处于复杂的动态平衡。在疾病状态下,交感神经与迷走神经的平衡被破坏,参与心力衰竭(心衰)、心律失常的发生和发展。以往研究证实交感神经的过度激活与多种心血管疾病相关,近年来大量研究发现,迷走神经活性减弱或增强与心血管疾病相关。一些干预迷走神经活性的方法用于心血管疾病的治疗,例如增强迷走神经活性的措施,迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)在心衰、心律失常和心血管炎症疾病有一定的治疗作用;选择性迷走神经节丛消融技术已用于血管迷走性晕厥,在部分心房颤动(房颤)患者中已开展实验研究。现对迷走神经干预在心血管疾病中的治疗作用做一综述。

1 心脏迷走神经解剖分布

心脏自主神经分为外源性和内源性自主神经,外源性自主神经包括介导心脏和神经系统之间的连接纤维,内源性心脏自主神经则由位于心脏表面的神经

节丛(ganglionated plexi, GP)以及连接它们之间的神经网络构成。GP是心脏副交感神经节后神经元聚集地,内富含胆碱能神经元,也有少许肾上腺素能神经元,是一个连接、调控外源性和内源性自主神经系统的“整合中心”,参与调控窦性心率、房室传导、心房不应期和房颤的诱发和维持。心脏迷走神经从延髓的迷走神经背核和疑核发出,走行至肺静脉、上下腔静脉周围,在心房背侧和房室沟等处脂肪垫内的GP换元并发生突触联系,发出的节前纤维释放乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)激活烟碱受体,发出的节后纤维沿心脏表面穿过心室肌传入心内膜支配心肌。迷走神经广泛地分布于心房、心室和心脏传导系统,分布最多的部位是窦房结和房室结。在心脏四腔中,迷走神经的分布有着显著的差异:右房室的分布多于左房室,心房的分布多于心室。此外,最近的研究发现,耳迷走神经作为迷走神经在体表的唯一分支,其传入神经纤维的中枢投射和颈部迷走神经的中枢投射一致,刺激迷走神经耳支同样能引起迷走神经系统的

激活^[1]。

2 迷走神经与心衰

心衰的发病机制与交感神经过度兴奋以及肾素-血管紧张素系统激活密切相关,导致血浆中的去甲肾上腺素分泌增多,引起心率加快和心脏耗氧量增加,加重心室后负荷,导致心室重塑。在心衰的状态下,迷走神经兴奋减弱,对交感神经的拮抗作用减弱,因此对迷走神经进行刺激、增强迷走神经兴奋性成为治疗心衰的重要策略。目前迷走神经刺激已成功实现从基础向临床的转化,成为治疗心衰的一种重要手段,其可能的机制包括减慢心率、拮抗交感神经、增强心电稳定性、调节一氧化氮、抗炎和抗线粒体凋亡等。

2004 年 Li 等^[2]率先证明缺血性心衰大鼠的心功能可通过 VNS 改善:该实验对广泛前壁心肌梗死所致心衰的大鼠进行右侧颈迷走神经刺激(使基础心率降低 20~30 次/min),140 d 后将迷走神经刺激组与对照组进行对比,发现前者血流动力学参数明显改善,死亡率明显下降。随后,许多学者先后通过动物实验证实迷走神经刺激可显著改善心脏自主神经调节,延缓心衰的进展,降低死亡率^[3,4]。随着研究的深入,2007 年纽约心脏协会的 Schwartz 等^[5]首次在人体尝试用刺激右侧颈迷走神经治疗心衰,入选的 8 例心衰患者经过 1 个月治疗后,纽约心功能(NHYA)分级、左室射血分数(LVEF)和 6 分钟步行试验等均得到明显改善。随后 de Ferrari 等^[6]进行了一项多中心的 II 期临床实验,入选 32 例 NYHA 心功能分级为 II~III 级的心衰患者,为其植入 VNS 系统(CrdioFit, BioControl Medical USA, New Hope, MN)进行治疗,该系统通过一个多极接触双极神经套管电极向右侧迷走神经发放冲动,研究结果进一步证实 VNS 是安全和可耐受的,可显著提高患者的左室功能和生活质量。最近 Premchand 等^[7]的 ANTHEM-HF 试验也显示出对于射血分数受损的心衰患者不仅 NYHA 分级、6 分钟步行试验、心功能和心脏结构均得到显著改善,并且该人群在 6 个月和 12 个月随访期仍获益。但 2016 年进行的一项涉及 85 个中心的 III 期临床试验^[8] INOVATE-HF,入选 707 例患者(NYHA 分级 III 级、LVEF ≤ 40%),平均随访 16 个月,评价其安全性和有效性,研究发现虽然迷走神经刺激改善了患者 6 分钟步行试验距离和 NYHA 心功能分级等主观指标,但心功能和心脏结构未得到显著改善,也未能证实迷走神经刺激可降低心衰患者的死亡率。最近, Zhou 等^[9]在射血分数保留性心衰的大鼠模型上实行为期 4 周的低强度经皮迷走神经耳支刺激(low-level transcutaneous auricular vagal stimulation, LL-TS),发现 LL-TS 可显著改善左室

肥厚和舒张功能障碍,抑制心脏炎症和纤维化,提示 LL-TS 可作为射血分数保留性心衰的一种新的非侵袭性神经调节治疗方法。

3 迷走神经与心律失常

3.1 迷走神经与房颤

众多研究表明,自主神经系统在房颤的发生和维持中发挥重要作用。其中,高频和高电压的颈部迷走神经或 GP 刺激可诱发心肌膜上离子电流的变化,缩短心房有效不应期和动作电位时程,促进折返电路形成,诱发房颤。近年来发现,GP 消融和低于阈电压强度的迷走神经刺激(low-level vagal nerve stimulation, LL-VNS)能引起心率减慢或房室传导阻滞的最低刺激电压,可预防或逆转已发生的心律失常或减少心律失常的发生。因此,现探索通过干预心脏自主神经系统治疗房颤的研究。

GP 是心脏自主神经系统的协调中枢,已有众多基础和临床试验证明,消融 GP 治疗房颤是可行的。一项关于 GP 消融治疗房颤的荟萃分析发现,单纯的肺静脉电隔离(pulmonary vein isolation, PVI)与肺静脉电隔离联合神经节消融相比较,后者显著提高阵发性房颤患者窦性心律的维持^[10]。Pokushalov 等^[11]于 2012 年对 58 例房颤患者直接消融左房 GP,未常规进行环肺静脉消融,经过(7.2 ± 0.4)个月的随访期,86.2% 的患者不仅未复发房颤,且无需服用抗心律失常药物。最近, Katritsis 等^[12]在一个随机对照试验中比较 GP 消融联合 PVI 术式与单独 PVI 术式治疗房颤的效果,结果显示 PVI 联合 GP 消融术式相对于单独 PVI 术式能显著提高手术的成功率。也有 GP 消融不利的研究,有研究^[13]表明,单纯 GP 消融或 PVI 附加 GP 消融疗效并不理想。最近 He 等^[14]报道的一项研究结果显示与正常心脏相比,对急性心肌梗死犬行 GP 消融会显著增加室性心律失常的风险。目前神经节消融治疗房颤的疗效没有定论,可能与神经节定位的方法、神经节丛后期再生和术后验证方式有关。近年来大量研究发现,LL-VNS 能有效地抑制或逆转房颤的发生,其作用机制可能为:增加下腔静脉-心房下部神经节丛神经活性,减慢房室结的传导;诱导星状神经节内神经节细胞凋亡,减弱星状神经节的交感神经活性^[15]。Shen 等^[16]通过对犬左侧星状神经节行低水平迷走神经刺激,发现小电导钙激活钾离子通道上调,神经元的放电频率减低,也证实低水平迷走神经刺激可通过改变左侧星状神经节的结构和功能,发挥治疗房颤的作用。最近 Yu 等^[17]在犬模型中采用 LL-TS 同样可达到 LL-VNS 的功效。Stavrakis 等^[18]通过对接受过房颤消融术后的阵发性房颤患者行 LL-TS,

发现 LL-TS 可明显降低房颤发生率,缩短房颤持续时间。提示 LL-TS 这种新型的非侵入性神经调控方法为 LL-VNS 进一步的临床应用开辟了一条新路径。

3.2 迷走神经与室性心律失常

大量研究已证实迷走神经功能低下与恶性室性心律失常和心脏性猝死危险性增高密切相关。1859 年, Einbrodt 等首次报道颈部迷走神经刺激可降低心室颤动发生率,随后国际上许多学者在动物模型上采用迷走神经刺激治疗心肌缺血引起的室性心律失常^[19-20],证实 VNS 可抑制缺血性室性心律失常的发生。除此之外,迷走神经刺激还对心衰伴发的室性心律失常、交感神经刺激诱发的多形性室性心动过速和氯化铯引起的室性心律失常有显著的治疗作用,但尚缺乏大型临床研究证据支持。以上研究多采用右颈部迷走神经刺激,易引起心率下降,需在心室植入电极和术后监测心率,使手术的难度和围手术期并发症的概率明显增加。近期, Shinlapawittayatorn 等^[21]发现在猪心肌缺血发作时立即行低强度左侧迷走神经刺激,可在不影响心率的前提下降低缺血再灌注损伤,从而保护心肌。但在临床实际中,鲜有患者可在心肌梗死前或心肌梗死后立刻得到救治。赵爽^[22]尝试在开启低强度左侧迷走神经刺激的时机改为犬心肌梗死后 120 min 时,发现不仅可避免心率降低,还可显著降低心肌梗死后 3 周内室性心律失常的发生率,同时改善心室重塑。最近, LL-TS 也被应用于治疗室性心律失常。一项单中心临床研究^[23]证实 LL-TS 可降低心肌缺血再灌注后室性心律失常的发生率。Nasi-Er 等^[24]对心肌梗死诱发的室性心律失常犬实行经皮刺激迷走神经耳支,首次证明经皮刺激迷走神经耳支可减少自发性室性心律失常的发生,显著逆转心肌梗死所致的室性心律失常。提示 LL-TS 可作为一种无创、安全和有效的神经调控方法,替代有创的 VNS 防治恶性室性心律失常,是一项具有前景的治疗手段。

尽管迷走神经活性增加被普遍认为对心律失常有保护作用,但在某些特殊情况下,可诱导心律失常:急性心肌梗死患者接受再灌注治疗后出现心律失常和迷走神经功能增强密切相关^[25]。特发性心室颤动患者在夜间睡眠时迷走神经张力增加可导致 J 波显著抬高,增加特发性心室颤动的发病风险。心电图异常的 Brugada 综合征患者,普萘洛尔、依酚氯铵和过度通气均使心电图 ST 段抬高更明显,可诱发心室颤动;而异丙肾上腺素、阿托品和运动负荷试验则降低 ST 段的抬高,减少心室颤动的发生。Ⅲ型长 QT 综合征(LQT3)患者,多于睡眠期间发生致命性心脏事件和猝死,可能与迷走神经活性增强释放乙酰胆碱,增大左

心室壁原本已存在的复极差异有关^[26]。因此,在应用 VNS 控制室性心律失常时还存在适应证选择、刺激神经和强度的选择,安全性也是需警惕的问题。

4 迷走神经与顽固性高血压

顽固性高血压是指经生活方式改善和使用包括利尿剂在内的三类降压药物联合治疗,在药物剂量和治疗时间均足够的情况下,血压仍不能达标[收缩压 < 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa),舒张压 < 90 mm Hg]的高血压^[27],患病率为 5% ~ 30%。此类患者发生心血管事件风险明显增加,但治疗方法有限,主要通过生活方式干预和多药联用治疗。大量研究发现,高血压与自主神经系统失衡密切相关,通过干预自主神经治疗高血压已成为研究的热点,例如肾消融去交感神经术、压力发射刺激疗法、颈动脉体消融术等,但远期控制效果不佳。Annoni 等^[28]通过高盐饮食诱导高血压大鼠模型,给予 4 周的 VNS 治疗后与对照组对比发现,慢性 VNS 可导致大鼠平均动脉压明显降低。此外, Plachta 等^[29]为自发性高血压大鼠模型行选择性 VNS 可显著降低血压,同时可避免心动过缓和呼吸缓慢等并发症。随后, Gierthmuehlen 等^[30]也得出类似的结论,用高血压大鼠模型进行选择性 VNS,并给予美托洛尔降压治疗,发现选择性 VNS 可在美托洛尔治疗基础上进一步降低大鼠的平均动脉压,且未发生严重的心动过缓。由此可见 VNS 为顽固性高血压的治疗提供了新的选择,但目前尚缺乏大型临床研究证据支持,其长期有效性和安全性有待进一步观察。

5 迷走神经与血管迷走性晕厥

血管迷走性晕厥(vasovagal syncope, VVS)的发病机制主要与迷走神经张力显著增加和 Bezold-Jarisch 反射调节异常有关^[31], Bezold-Jarisch 反射可引起心率减慢、血压下降,导致 VVS 发生,而降低心脏的迷走神经张力可有助于减少 VVS 的发生。根据《晕厥诊断与治疗中国专家共识(2018)》^[32],目前 VVS 的治疗方案包括患者教育、功能锻炼、药物治疗和起搏器治疗等,但据文献报道,控制晕厥复发的成功率不到 75%^[33]。

近年来发现,通过选择性消融心脏心外膜脂肪垫内的 GP 能降低 VVS 患者的迷走神经张力,缓解晕厥症状。心脏迷走神经的换元中枢主要分布在 GP 中:左房有 7 个主要 GP,其中 4 个密集分布于肺静脉与左心房交汇处,其余 3 个 GP 则分布于右房间隔侧。以往的研究中, Pachon 等^[34-36]将消融点主要集中于房间隔侧的 GP,而未消融心房肺静脉口周的 GP,这可能是导致 VVS 术后晕厥复发的原因之一。对此,孙巍等^[37]进行了一项单中心的临床研究:入选 57 例难治

性 VVS 患者,从心内膜途径于心房肺静脉口周进行 GP 消融,发现术中最常诱发迷走反应的是左上 GP 和右前 GP,说明相较于房间隔侧的 GP,前者可能在 VVS 的发病机制中扮演着更重要的角色。通过分析心率减速力定量评估迷走神经张力的变化,结果显示大部分患者术后心率减速力明显减低,提示射频消融可诱发并消除自主神经节丛的迷走反应。术后随访 12 ~ 102 个月,52 例患者未再发生晕厥,获得理想的治疗效果。因此,通过改良左房迷走神经节丛消融方法,可能给发作频繁、症状严重、经传统治疗方法无效的 VVS 患者提供新的治疗途径,具有广阔的临床应用前景,但尚需大样本、多中心、随机对照研究和更长时间的随访观察来评价其疗效。

6 迷走神经与心血管炎症反应

以往研究表明,心血管疾病发生时往往出现交感神经的过度激活,引起心脏局部或外周循环血中的炎症因子增加,损伤组织脏器。迷走神经兴奋时,脾脏内 T 淋巴细胞释放的乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 激活巨噬细胞上的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR),能抑制促炎细胞因子:肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6 和 IL-18 的释放,起到重要的抗炎作用。这一抗炎反射和迷走神经密切相关,被称为胆碱能抗炎通路 (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)。由 $\alpha 7$ nAChR 介导的 CAP 效应,近年来迷走神经在心脏中的抗炎作用得到越来越多的重视。

6.1 $\alpha 7$ nAChR 依赖的抗炎作用

在大鼠急性心肌梗死模型中,VNS 可通过激活 $\alpha 7$ nAChR,降低血浆中 TNF- α 的水平,避免心肌受到炎症损伤^[38]。在房颤模型中,LL-VNS 组犬房颤诱发率和持续时间减少,心房肌和血清中 ACh 水平升高,炎症因子水平下降,免疫荧光检测心房肌和 GP 发现大量的 $\alpha 7$ nAChR,说明 LL-VNS 抑制房颤的作用与 $\alpha 7$ nAChR 介导的 CAP 密切相关^[39]。在心衰模型中,VNS 可激活 $\alpha 7$ nAChR,降低与心衰相关的蛋白基质金属蛋白酶-14、利钠肽前体 B、金属蛋白酶 1 组织抑制剂以及骨桥蛋白的合成,显著减轻心脏炎症和纤维化^[40]。以上研究提示通过 VNS 可激活 $\alpha 7$ nAChR 依赖的 CAP,减轻心血管炎症反应。

6.2 非 $\alpha 7$ nAChR 依赖的抗炎作用

心脏中不仅有 $\alpha 7$ nAChR,还有各种亚型的毒蕈碱型受体 (muscarinic acetylcholine receptor, mAChR)。mAChR 分为 5 型,在心脏中 M2 型受体最多。在大鼠心肌细胞缺氧模型中,ACh 通过激活 M2 型受体,抑制

p38 丝裂原活化蛋白激酶和应激活蛋白激酶活性,下调 TNF- α 的表达,使心肌细胞免受炎症损伤,由此可见,是 M2 型受体而非 $\alpha 7$ nAChR 主要介导 ACh 的抗炎作用^[41]。因此,迷走神经系统调控心脏炎症反应不仅仅依赖 $\alpha 7$ nAChR,而是多种胆碱能受体共同激动的作用。

7 总结及展望

综上所述,ANS 失衡是心血管疾病发生和发展的重要机制之一,通过给予自主神经干预可促进自主神经再平衡,起到防治作用。其中,VNS 可作为心衰、心律失常、心血管炎症反应和其他心脏疾病潜在的治疗手段,但因其创伤大、并发症多,目前并未在临床广泛推广,而 LL-TS 因其无创、安全且有效,临床应用前景较好。同时,随着消融技术和电生理标测技术的发展,选择性迷走神经节丛消融技术在血管迷走性晕厥和部分房颤的防治中也有广阔的发展前景,但仍具有一定的局限性,需大型随机双盲临床试验对其安全性和有效性进行全面的评估,为其进入临床应用提供依据。

参考文献

- [1] 王振亚,江洪.自主神经再平衡与缺血性室性心律失常[J].心血管病学进展,2019,40(2):268-272.
- [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] Sabbah HN, Ihsar I, Zaretsky A, et al. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(2): 171-178.
- [4] Zhang Y, Popovic ZB, Bibevski 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.
- [5] 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.
- [6] de Ferrari GM, Crijns HJ, Borggreve 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.
- [7] Premchand RK, Sharma K, Mittal S, et al. Extended follow-up of patients with heart failure receiving autonomic regulation therapy in the ANTHEM-HF study[J]. *J Card Fail*, 2016, 22(8): 639-642.
- [8] Hauptman PJ, Schwartz PJ, Gold MR, et al. Rationale and study design of the increase of vagal tone in heart failure study: INOVATE-HF[J]. *Am Heart J*, 2012, 163(6): 954-962.
- [9] Zhou L, Filiberti A, Humphrey MB, et al. Low-level transcutaneous vagus nerve stimulation attenuates cardiac remodelling in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Exp Physiol*, 2019, 104(1): 28-38.
- [10] 杜鑫,王玉堂,单兆亮,等.神经节消融治疗房颤的荟萃分析[J].解放军医学院学报,2014,35(6):600-604.
- [11] Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension

- [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(13):1163-1170.
- [12] Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(24):2318-2325.
- [13] Xu FQ, Yu RH, Guo JJ, et al. Catheter ablation of recurrent paroxysmal atrial fibrillation: is gap-closure combining ganglionated plexi ablation more effective? [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2017, 40(6):672-682.
- [14] He B, Lu Z, He W, et al. Effects of ganglionated plexi ablation on ventricular electrophysiological properties in normal hearts and after acute myocardial ischemia[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(1):86-93.
- [15] 姜兆磊. 自主神经系统与心房颤动的关系及房颤诊疗策略的研究[D]. 上海交通大学, 2015.
- [16] Shen MJ, Chang HC, Park HW, et al. Low-level vagus nerve stimulation upregulates small conductance calcium-activated potassium channels in the Stellate ganglion[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10:910-915.
- [17] Yu L, Scherlag BJ, Li S, et al. Low-level transcutaneous electrical stimulation of the auricular branch of the vagus nerve: a noninvasive approach to treat the initial phase of atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(3):428-435.
- [18] Stavakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(9):867-875.
- [19] Vaseghi M, Salavatian S, Rajendran PS, et al. Parasympathetic dysfunction and antiarrhythmic effect of vagal nerve stimulation following myocardial infarction[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(16): pii:86715.
- [20] Yamaguchi N, Yamakawa K, Rajendran PS, et al. Anti-arrhythmic effects of vagal nerve stimulation after cardiac sympathetic denervation in the setting of chronic myocardial infarction[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(8):1214-1222.
- [21] Shinlapawattayatorn K, Chinda K, Palee S, et al. Vagus nerve stimulation initiated late during ischemia, but not reperfusion, exerts cardioprotection via amelioration of cardiac mitochondrial dysfunction[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(12):2278-2287.
- [22] 赵爽. 神经调控在心脏性猝死预防中的作用及机制研究[D]. 北京协和医学院, 2017.
- [23] Yu L, Huang B, Po SS, et al. Low-level vagus stimulation for the treatment of ischemia and reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a proof-of-concept study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(15):1511-1520.
- [24] Nasi-Er BG, Wenhui Z, HuaXin S, et al. Vagus nerve stimulation reduces ventricular arrhythmias and increases ventricular electrical stability[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2019, 42(2):247-256.
- [25] 蒋桔泉, 宋麒麟, 丁世芳, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者再灌注治疗前后心律失常与自主神经功能的关系[J]. *岭南心血管病杂志*, 2019, 25(1):68-71, 79.
- [26] Flaim SN, McCulloch AD. Acetylcholine-induced shortening of the epicardial action potential duration may increase repolarization gradients and LQT3 arrhythmic risk[J]. *J Electrocardiol*, 2007, 40(6 suppl):S66-S69.
- [27] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Blood Press*, 2014, 23(1):3-16.
- [28] Annoni EM, Xie X, Lee SW, et al. Intermittent electrical stimulation of the right cervical vagus nerve in salt-sensitive hypertensive rats: effects on blood pressure[J]. *Physiol Rep*, 2015, 3(8): pii:e12476.
- [29] Plachta DT, Gierthmuehlen M, Cota O, et al. Blood pressure control with selective vagal nerve stimulation and minimal side effects[J]. *J Neural Eng*, 2014, 11(3):036011.
- [30] Gierthmuehlen M, Plachta DT. Effect of selective vagal nerve stimulation on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rats under metoprolol medication[J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(2):79-87.
- [31] Barbic F, Heusser K, Marchi A, et al. Cardiovascular parameters and neural sympathetic discharge variability before orthostatic syncope: role of sympathetic baroreflex control to the vessels[J]. *Physiol Meas*, 2015, 36(4):633-641.
- [32] 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国生物医学工程学会心律分会, 中国老年学和老年医学学会心血管病专业委员会, 等. 晕厥诊断与治疗中国专家共识(2018)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(2):96-107.
- [33] Aydin MA, Mortensen K, Salukhe TV, et al. A standardized education protocol significantly reduces traumatic injuries and syncope recurrence: an observational study in 316 patients with vasovagal syncope[J]. *Europace*, 2012, 14(3):410-415.
- [34] Pachon MJC, Pachon MEI, Lobo TJ, et al. Syncopal high-degree AV block treated with catheter RF ablation without pacemaker implantation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29(3):318-322.
- [35] Scanavacca M, Hachul D, Pisani C, et al. Selective vagal denervation of the sinus and atrioventricular nodes, guided by vagal reflexes induced by high frequency stimulation, to treat refractory neurally mediated syncope[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20(5):558-563.
- [36] Rebecchi M, de Ruvo E, Strano S, et al. Ganglionated plexi ablation in right atrium to treat cardioinhibitory neurocardiogenic syncope[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 34(3):231-235.
- [37] 孙巍, 郑黎晖, 姚焰, 等. 左心房内膜去神经化射频消融治疗难治性血管迷走性晕厥的安全性和有效性研究[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(3):254-258.
- [38] Kong SS, Liu JJ, Hwang TC, et al. Tumour necrosis factor- α and its receptors in the beneficial effects of vagal stimulation after myocardial infarction in rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(5):300-306.
- [39] He B, Lu Z, He W, et al. Low-intensity atrial ganglionated plexi stimulation decreases the serum level of inflammatory factors in canine[J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(4):407-410.
- [40] Leib C, Göser S, Lühje D, et al. Role of the cholinergic antiinflammatory pathway in murine autoimmune myocarditis[J]. *Circ Res*, 2011, 109(2):130-140.
- [41] Li DL, Liu JJ, Liu BH, et al. Acetylcholine inhibits hypoxia-induced tumor necrosis factor- α production via regulation of MAPKs phosphorylation in cardiomyocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(4):1052-1059.

收稿日期:2019-09-10