

蒽环类药物相关心血管疾病与自主神经调控展望

郭辅定 殷铭 赖燕秋 江洪

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心脏自主神经研究中心 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

【摘要】 蒽环类药物是临床实践中广泛使用的有效抗肿瘤药物,然而蒽环类药物相关心脏毒性副作用很大程度上限制了其临床应用。心脏自主神经系统紊乱参与了多种心血管疾病的发生和发展,通过调控自主神经实现再平衡可用于治疗心血管疾病。研究表明,蒽环类药物的使用与心脏自主神经失平衡密切相关。现就蒽环类药物相关心血管病及自主神经调控防治蒽环类药物相关心脏毒性的潜在机制进行综述,为临床防治蒽环类药物相关心血管病提供新思路。

【关键词】 蒽环类药物;心血管疾病;自主神经系统;发病机制

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.03.014

Anthracycline-Induced Cardiovascular Diseases and Autonomic Nervous Regulation

GUO Fuding, YIN Ming, LAI Yanqiu, JIANG Hong

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University; Cardiac Autonomic Nervous Research Center, Wuhan University; Cardiovascular Research Institute, Wuhan University; Hubei Key Laboratory of Cardiology; Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Anthracyclines are effective anti-cancer drugs extensively used in clinical practice. However, the side effects of anthracycline-related cardiotoxicity have strongly influenced its clinical use. The cardiac autonomic nervous system disorders are involved in the occurrence and development of various cardiovascular diseases, and the regulation of autonomic nerve rebalance can be used in the treatment of cardiovascular diseases. Studies have shown that the use of anthracyclines is closely related to cardiac autonomic nervous imbalance. This article reviews the anthracycline-induced cardiovascular diseases and potential mechanisms of autonomic nervous regulation in the prevention and treatment of anthracycline-related cardiotoxicity, providing new ideas for clinical prevention and treatment of anthracycline-related cardiovascular diseases.

【Key words】 Anthracycline; Cardiovascular diseases; Autonomic nervous system; Pathogenesis

蒽环类药物是一类高效广谱的化疗药物,临床广泛用于血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤治疗。心脏毒性是蒽环类药物严重的不良反应之一,已被美国FDA列入“黑匣子”警告标签^[1]。肿瘤和心血管疾病是人群发病率和死亡率的主要原因,二者在疾病的发生和进展中存在共同机制。炎症、细胞增殖和神经激素应激等多种因素与肿瘤和心血管疾病的风险和预后密切相关^[2]。研究表明,心脏自主神经在维持心脏正常功能方面发挥重要作用,自主神经活性异常是多种心血管疾病发生的关键因素^[3]。自主神经失平衡不仅恶化了肿瘤进展^[4],也加速了肿瘤治疗相关心血管病的发生。大量研究表明,自主神经调控可通过抑制氧化应激反应,降低炎症因子水平,改善线粒体功能,进而

改善心血管疾病预后^[5-6]。目前,蒽环类药物相关心血管病尚缺乏有效的防治手段,现就蒽环类药物相关心血管病及自主神经调控防治心脏毒性的潜在作用机制进行综述,展望自主神经调控可作为临床防治蒽环类药物相关心脏毒性的一种新型干预策略。

1 蒽环类药物相关心血管病

1.1 左心室功能不全

左心室功能不全(left ventricular dysfunction, LVD)是与蒽环类药物治疗关系最为密切的心血管疾病。蒽环类药物用于治疗实体肿瘤(如乳腺癌、骨肉瘤等)和血液系统肿瘤(霍奇金/非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病等),可引发急性或慢性LVD^[7]。急性损伤通常表现为暂时性的心肌损伤,可无明显的

基金项目:国家自然科学基金(81530011,81770364)

通信作者:江洪, E-mail: Hongj0505@126.com

后遗症,但如果不能早期识别和及时干预,就会从无症状的左室射血分数下降进一步发展为心力衰竭(心衰)。无症状 LVD 与未来充血性心衰的发生和死亡风险增加显著相关^[8]。

1.2 心衰

心衰是使用蒽环类药物治疗所致的最严重的心血管疾病之一,通常发生在暴露后数小时、数周或数年内,风险随着累积剂量的增加而增加,累积剂量为 400 mg/m² 时心衰发生风险为 3%~5%,550 mg/m² 时为 7%~26%,700 mg/m² 时为 18%~48%^[7]。回顾性分析显示,蒽环类药物可显著增加乳腺癌幸存者远期心衰的发生风险^[9]。对 2 508 例非霍奇金淋巴瘤患者的综合分析表明,预先有心血管高危因素的患者心衰发生风险为 42%^[10]。此外,蒽环类药物可显著增加老年患者和学龄前儿童心脏毒性的发生风险^[11],心衰是儿童期肿瘤幸存者最重要的晚期并发症之一,尤其是使用高剂量蒽环类药物可明显增加后期心衰的发生风险^[12-13]。对于心血管疾病高危人群和儿童期肿瘤患者,在治疗早期,需心血管科和肿瘤科医生结合临床转归共同评估心血管疾病的发生风险,结合个体易感性制定下一步诊疗方案。

1.3 心律失常

1.3.1 房性心律失常

心房颤动(房颤)是蒽环类药物治疗所致的一种未被充分认识的心血管疾病。已有研究表明,房颤在肿瘤患者中发病率增加,新发房颤是肿瘤发生的重要预测因素,提示房颤可能是肿瘤患者管理的一个重要环节^[14]。Amioka 等^[15]随访了 249 例接受蒽环类药物治疗的淋巴瘤患者,15 例患者出现新发房颤,其中 11 例进一步发展为心衰,对于既有房颤又有心衰的患者,房颤的发生要明显早于心衰。新发房颤患者发生心衰的风险和全因死亡率显著升高,提示新发房颤可能与蒽环类药物治疗的不良预后相关。

1.3.2 室性心律失常

蒽环类药物会导致窦房结功能障碍,心室内传导速度减慢,心室复极异常,增加室性心律失常易感性,其中以室上性心动过速和室性期前收缩最常见,严重者甚至产生威胁生命的事件,如完全性房室传导阻滞和心室颤动^[16]。大量研究表明蒽环类药物与 QT 间期离散度和延长密切相关,QT 间期延长可增加 LVD 的发生率。此外,蒽环类药物还可导致 QRS 波增宽,增加室性心律失常和心源性猝死的发生风险,因此,评估 QT 间期和 QRS 波群变化可能是监测服用蒽环类药物患者的一种便捷方式^[16-18]。

2 自主神经紊乱参与蒽环类药物相关心脏毒性

心脏自主神经是一个动态平衡的网络,根据其与心

脏位置的关系可细分为外源性和内源性自主神经,外源性自主神经指心脏以外的自主神经,而内源性自主神经则包括心脏表面的神经节丛及相互连接的神经网络,二者均包含交感成分与迷走成分。心脏自主神经参与心血管系统的调控,二者的平衡是心脏正常生理功能发挥作用的前提。大量研究表明,心脏自主神经系统失平衡,即交感神经张力增加和/或迷走神经张力降低,在心律失常、缺血再灌注损伤、心衰和高血压等心血管疾病中发挥重要作用^[19]。Yu 等^[20]对心衰犬模型给予长期慢性低强度耳缘迷走神经刺激(vagal nerve stimulation, VNS),发现与对照组相比,低强度 VNS 显著抑制了心衰后交感神经的过度激活,改善了心衰后心脏交感神经重构,并显著减少恶性室性心律失常的发生。

蒽环类药物所致心脏毒性可能伴随着心脏自主神经失平衡,交感神经和迷走神经张力的改变甚至可能是蒽环类药物所致心脏毒性的启动机制。研究表明,蒽环类药物的使用可激活心脏交感神经系统^[21-22],应用肾上腺素能神经元阻断剂预处理可预防柔红霉素所致的心电图改变^[21]。心脏交感神经活性变化可能是蒽环类药物所致心脏毒性最早的变化,其明显早于心衰的临床症状和左室射血分数降低,交感神经过度激活所致神经激素异常分泌是随后心衰发生的触发因素^[22]。心率变异性是衡量交感神经和迷走神经平衡程度的重要指标,Lončar-Turukalo 等^[23]发现心率变异性改变是阿霉素诱导的健康大鼠心脏毒性的早期标志。心率变异性频域指标中的低频(low frequency, LF)和高频(high frequency, HF)反映了交感神经和迷走神经的相对活跃程度,HF 降低和 LF 升高是迷走神经活性减弱和交感神经活性增强的重要指标。Potočník 等^[24]进一步研究发现,与对照组相比,阿霉素治疗的大鼠 LF 和 LF/HF 明显升高,而 HF 明显降低,表明阿霉素可导致大鼠心脏交感神经过度激活,同时降低迷走神经张力,这些变化与在啮齿类动物和人类充血性心衰的早期阶段变化一致。此外,蒽环类药物相关的心脏自主神经改变多伴随着心脏组织损伤、氧化应激和炎症反应增加。既往研究表明,VNS 具有抑制炎症因子释放,抗氧化应激,保护线粒体功能,拮抗交感神经过度激活等作用,具有抗恶性室性心律失常和抗心肌梗死后心肌重构的作用^[25]。近年来,自主神经调控技术发展迅速,许多临床前和临床研究已证实了基于设备的神经调控技术的安全性和有效性,因此通过神经调控再平衡交感神经和迷走神经张力或许可作为临床防治蒽环类药物所致心脏毒性的一种新的有前景的非药物干预策略。

3 自主神经调控防治蒽环类药物相关心血管疾病的潜在作用机制

目前关于蒽环类药物相关心血管疾病的机制研究,

越来越多的目光聚焦于心肌组织线粒体功能障碍,尤其是抑制拓扑异构酶Ⅱ β 。蒽环类药物通过直接结合线粒体内膜中的心磷脂,抑制呼吸链中的酶复合物,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加,同时蒽环类药物本身代谢过程中可导致 ROS 产生增多^[26]。ROS 的过量产生能诱导脂质过氧化,造成氧化应激水平显著升高,进而损伤心肌细胞。蒽环类药物参与线粒体生物学功能及 ROS 生成,与对照组相比,拓扑异构酶Ⅱ β 敲除可显著降低小鼠心肌中 ROS 水平^[27]。此外,在拓扑异构酶Ⅱ β 存在的情况下,蒽环类药物可通过下调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)来增加 ROS 的生成。心脏组织中 SOD 和过氧化氢酶等抗氧化剂含量较机体其他组织低,清除氧自由基的能力较弱,因此更容易受到 ROS 的损害。过量的 ROS 本身能增加 Toll 样受体水平,进而促进蒽环类药物相关全身性炎症反应,同时 ROS 诱导的氧化应激可进一步触发细胞因子高表达、白细胞趋化和补体激活等途径介导炎症反应,导致心肌细胞损伤^[28]。

3.1 抑制氧化应激水平

氧化应激是蒽环类药物诱导心脏毒性的主要机制。蒽环类药物能螯合游离铁从而产生 ROS,高水平的 ROS 可激活细胞毒信号,导致 DNA 损伤、线粒体功能障碍、蛋白质合成减弱和钙超载,最终造成心肌细胞不可逆性损伤^[26]。抗氧化生物标志物 SOD 和促氧化生物标志物丙二醛之间的平衡可间接反映机体氧化应激水平, SOD 和丙二醛水平也是研究药物干预蒽环类药物相关心脏毒性的指标。大量研究表明, VNS 可显著抑制丙二醛的升高和增加 SOD 活性,进而增强心肌抗氧化应激能力,最终发挥保护心脏的作用^[5, 29-30]。VNS 可显著减轻缺血再灌注大鼠心肌损伤,增加抗氧化酶活性,抑制 ROS 的形成^[29]。Chen 等^[5]研究发现,低强度 VNS 可在不降低心率的同时提高心脏抗氧化能力,抑制氧化应激水平和心肌细胞凋亡,减轻缺血再灌注损伤。

3.2 抑制炎症反应

炎症反应是蒽环类药物诱导心脏毒性的重要启动因素^[31]。蒽环类药物通过增加高迁移率族蛋白 B1 触发 Toll 样受体,进而激活核因子 κ B 释放促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素 (IL)-6 和 IL-1 β ^[32]。动物研究表明,注射阿霉素后,小鼠心肌中核因子 κ B 活化, TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等促炎细胞因子表达明显升高,然而,敲除 Toll 样受体 2 可逆转上述改变,减轻阿霉素诱导的心脏损伤^[33]。近期研究表明,神经刺激能显著地降低免疫病理学的严重程度,降低多器官功能衰竭和死亡率^[34]。临床研究发现,低强度 VNS 可显著地抑制机体的免疫炎症反应,下调心肌梗死患者再灌

注后血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、巨噬细胞炎症蛋白-1 α 和单核细胞趋化蛋白-1 等促炎细胞因子水平,降低患者的心肌损伤程度,改善心脏功能^[35]。炎症因子参与房颤的发生和维持,在心房电重构和结构重构中发挥重要作用。Stavrakis 等^[36]在阵发性房颤患者中发现,低强度 VNS 可显著地降低炎症细胞因子 TNF- α 和 C 反应蛋白,抑制房颤的发作。动物研究表明,无创 VNS 可降低慢性心肌梗死犬模型心肌炎症因子水平,改善心肌纤维化程度,从而抑制心肌重构^[25]。

3.3 改善线粒体功能

心肌细胞富含线粒体,蒽环类药物诱导心脏毒性与心肌细胞线粒体上的拓扑异构酶密切相关。蒽环类药物能直接与心肌线粒体上的 2 型拓扑异构酶结合,诱导 DNA 双链断裂,引起心肌细胞死亡^[37]。蒽环类药物通过上调血红素加氧酶-1,促进心肌细胞释放游离铁,导致线粒体膜脂质氧化,加速 ROS 生成,ROS 进一步促进脂质过氧化引起线粒体钙通道活性改变,从而影响 Ca^{2+} 的稳态和信号转导^[26]。Zhang 等^[27]研究发现特异性敲除小鼠心肌细胞拓扑异构酶 II β 可使 ROS 的生成减少 70%,减轻心肌细胞损伤。研究表明, VNS 可显著地减少心肌线粒体上 ROS 生成,避免线粒体水肿,改善心肌线粒体功能和结构,减轻左心室功能障碍和心肌梗死面积^[6]。VNS 通过改善线粒体功能和动力学对心肌缺血再灌注损伤起到保护作用,并使心肌脂肪酸代谢向 β 氧化方向转移^[38]。Xue 等^[39]进一步研究发现, VNS 可通过 M_3 受体/ $\text{CaMKK}\beta$ /AMPK 通路调节线粒体动力学,改善线粒体功能,进而减轻大鼠心脏损伤。

4 展望

蒽环类药物是血液系统和实体肿瘤化疗最有效的药物之一,但与其治疗相关的心血管毒性副作用不容忽视,深入探索蒽环类药物相关作用机制可能是促进化疗疗效和降低化疗相关心血管事件的关键。VNS 作为非药物调控手段,通过抑制氧化应激水平和细胞凋亡,下调炎症细胞表达,增强心肌抗氧化能力,有望成为临床防治蒽环类药物相关心血管疾病的重要辅助治疗策略。目前,自主神经调控作为肿瘤心脏病学新兴领域,为临床防治肿瘤及化疗相关心脏毒性提供了新策略,今后迫切需更多的基础和临床研究进行验证,但面向临床领域的转化需更全面和精确地描述不同肿瘤中的自主神经分布,从而实现精准神经调控。

参考文献

- [1] Ruddy KJ, Sangaralingham LR, Houten HV, et al. Utilization of cardiac surveillance tests in survivors of breast cancer and lymphoma after anthracycline-based chemotherapy [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2020, 13 (3):

- e005984.
- [2] Narayan V, Thompson EW, Demissei B, et al. Mechanistic biomarkers informative of both cancer and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(21):2726-2737.
- [3] Capilupi MJ, Kerath SM, Becker LB. Vagus nerve stimulation and the cardiovascular system[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(2):a034173.
- [4] Zahalka AH, Arnal-Estape A, Maryanovich M, et al. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer[J]. *Science*, 2017, 358(6361):321-326.
- [5] Chen M, Zhou X, Yu L, et al. Low-level vagus nerve stimulation attenuates myocardial ischemic reperfusion injury by antioxidative stress and antiapoptosis reactions in canines[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(2):224-231.
- [6] Shinlapawittayatorn K, Chinda K, Palee S, et al. Low-amplitude, left vagus nerve stimulation significantly attenuates ventricular dysfunction and infarct size through prevention of mitochondrial dysfunction during acute ischemia-reperfusion injury[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(11):1700-1707.
- [7] Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4):309-325.
- [8] Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community[J]. *Circulation*, 2003, 108(8):977-982.
- [9] Fogarassy G, Vathy-Fogarassy Á, Kenessey I, et al. Risk prediction model for long-term heart failure incidence after epirubicin chemotherapy for breast cancer—A real-world data-based, nationwide classification analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 285:47-52.
- [10] Salz T, Zabor EC, de Nully Brown P, et al. Preexisting cardiovascular risk and subsequent heart failure among non-Hodgkin lymphoma survivors[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34):3837-3843.
- [11] Willis MS, Parry TL, Brown DI, et al. Doxorubicin exposure causes subacute cardiac atrophy dependent on the striated muscle-specific ubiquitin ligase MuRF1[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(3):e005234.
- [12] Feijen EAML, Font-Gonzalez A, van der Pal HJH, et al. Risk and temporal changes of heart failure among 5-year childhood cancer survivors: a DCOG-LATER study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(1):e009122.
- [13] Bates JE, Howell RM, Liu Q, et al. Therapy-related cardiac risk in childhood cancer survivors: an analysis of the childhood cancer survivor study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(13):1090-1101.
- [14] Conen D, Wong JA, Sandhu RK, et al. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(4):389-396.
- [15] Amioka M, Sairaku A, Ochi T, et al. Prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with anthracyclines[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(9):1386-1389.
- [16] Benjanuwattra J, Siri-Angkul N, Chattipakorn SC, et al. Doxorubicin and its proarrhythmic effects: a comprehensive review of the evidence from experimental and clinical studies[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 151:104542.
- [17] Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(12):e007724.
- [18] Markman TM, Ruble K, Loeb D, et al. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(11). DOI:10.1002/pcb.26556. Epub 2017 Apr 28.
- [19] Wang Y, Po SS, Scherlag BJ, et al. The role of low-level vagus nerve stimulation in cardiac therapy[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2019, 16(8):675-682.
- [20] Yu L, Wang S, Zhou X, et al. Chronic intermittent low-level stimulation of tragus reduces cardiac autonomic remodeling and ventricular arrhythmia inducibility in a post-infarction canine model[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2016, 2(3):330-339.
- [21] Burka B, Herman E, Vick J. Role of the sympathetic nervous system in daunomycin-induced arrhythmia in the monkey[J]. *Br J Pharmacol*, 1970, 39(3):501-510.
- [22] Guimarães SL, Brandão SC, Andrade LR, et al. Cardiac sympathetic hyperactivity after chemotherapy: early sign of cardiotoxicity? [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2015, 105(3):228-234.
- [23] Lončar-Turukalo T, Vasić M, Tasić T, et al. Heart rate dynamics in doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *Physiol Meas*, 2015, 36(4):727-739.
- [24] Potočnik N, Perše M, Cerar A, et al. Cardiac autonomic modulation induced by doxorubicin in a rodent model of colorectal cancer and the influence of fullerene pretreatment[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0181632.
- [25] Wang Z, Yu L, Wang S, et al. Chronic intermittent low-level transcutaneous electrical stimulation of auricular branch of vagus nerve improves left ventricular remodeling in conscious dogs with healed myocardial infarction[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(6):1014-1021.
- [26] Murabito A, Hirsch E, Ghigo A. Mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity: is mitochondrial dysfunction the answer? [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:35.
- [27] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Nat Med*, 2012, 18(11):1639-1642.
- [28] Rocca C, Pasqua T, Cerra MC, et al. Cardiac damage in anthracyclines therapy: focus on oxidative stress and inflammation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32(15):1081-1097.
- [29] Kong SS, Liu JJ, Yu XJ, et al. Protection against ischemia-induced oxidative stress conferred by vagal stimulation in the rat heart: involvement of the AMPK-PKC pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(11):14311-14325.
- [30] Yi C, Zhang C, Hu X, et al. Vagus nerve stimulation attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting the expression of interleukin-17A[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1):171-176.
- [31] Krysko DV, Kaczmarek A, Krysko O, et al. TLR-2 and TLR-9 are sensors of apoptosis in a mouse model of doxorubicin-induced acute inflammation[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(8):1316-1325.
- [32] Yao Y, Xu X, Zhang G, et al. Role of HMGB1 in doxorubicin-induced myocardial apoptosis and its regulation pathway[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(3):267.
- [33] Nozaki N, Shishido T, Takeishi Y, et al. Modulation of doxorubicin-induced cardiac dysfunction in toll-like receptor-2-knockout mice[J]. *Circulation*, 2004, 110(18):2869-2874.
- [34] Reardon C, Murray K, Lomax AE. Neuroimmune communication in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4):2287-2316.
- [35] Yu L, Huang B, Po SS, et al. Low-level tragus 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.
- [36] Stavarakis 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.
- [37] Marinello J, Delcuratolo M, Capranico G. Anthracyclines as topoisomerase II poisons: from early studies to new perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3480.
- [38] Nuntaphum W, Pongkan W, Wongjaikam S, et al. Vagus nerve stimulation exerts cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury predominantly through its efferent vagal fibers[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4):22.
- [39] Xue RQ, Sun L, Yu XJ, et al. Vagal nerve stimulation improves mitochondrial dynamics via an M₃ receptor/CaMKK β /AMPK pathway in isoproterenol-induced myocardial ischaemia[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(1):58-71.