

· 综述 ·

内脏神经阻滞治疗射血分数保留性心力衰竭

褚松筠 周菁

(北京大学第一医院心内科, 北京 100034)

【摘要】 静息和活动期间左室充盈压升高是射血分数保留性心力衰竭的关键标志。静脉系统虽然在决定心脏充盈压和调节心输出量方面起到主要作用,但很少受到关注。近年来不少学者认识到受内脏神经调节的静脉系统容量和张力改变对于左室充盈压和心输出量的影响,并进行了内脏神经调节对射血分数保留性心力衰竭患者的治疗探索,现对此进行综述。

【关键词】 内脏神经阻滞;射血分数保留性心力衰竭;血容量

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.05.001

Splanchnic Nerve Block in Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

CHU Songyun, ZHOU Jing

(Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Elevated cardiac filling pressures are pivotal characteristics in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) at rest and during exertion. The venous system has received very little attention despite its primary role in determining cardiac filling pressures and regulating cardiac output. Splanchnic nerve block emerged as an approach for modulation stressed venous blood volume and filling pressure. Splanchnic nerve block has also been explored for potential therapy for HFpEF, which is reviewed here.

【Key words】 Splanchnic nerve block; Heart failure with preserved ejection fraction; Blood volume

静息和活动期间左室充盈压升高是射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 的关键标志,可预测患者心功能失代偿和死亡风险^[1]。近年来不少学者逐渐认识到受内脏神经调节的静脉系统容量和张力改变对左室充盈压和心输出量的影响^[2],并进行了内脏神经调节对 HFpEF 患者的治疗探索,现对此进行综述。

1 静脉系统对血容量调节的作用

整体静脉系统容纳全身约 70% 的血容量,可分为中央腔室(腔静脉)、外周腔室(四肢和肌肉血管)以及内脏血管腔室(包括肝脏、脾脏和肠道的静脉血管床)。其中内脏血管腔室具有高度顺应性,储存 40% 的血管内血容量^[3]。与中央腔室和外周腔室相比,内脏血管腔室由更密集的肾上腺素能纤维支配进行收缩和舒张^[4],调节大量血液进出。

血管内血容量在功能上分为非应激的血容量 (unstressed blood volume, UBV) 和应激血容量 (stressed blood volume, SBV)。UBV 是填充血管系统至克服管

壁应力,使得血管内压力上升至略高于 0 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 所需的血液量。而 SBV 决定了血管壁应力和血管内压力^[5]。正常情况下,SBV 决定静脉压力和心脏的前负荷充盈压^[6]。前负荷增加使得有效循环血量和心脏充盈压增加,是增加心输出量的关键机制。

根据 Frank-Starling 定律,在给定的心室收缩力、心率和全身血管阻力下,心输出量随中心静脉压改变。中心静脉压既受到血容量影响,也受到静脉血管张力影响。

血管张力固定时,UBV 是恒定的,总血容量增加时 SBV 增加,平均循环充盈压相应增加。例如,当输注血液或抽取血液(总血容量增加或减少)时,SBV 和平均循环充盈压增加或减少,中心静脉压随之改变^[6]。

在总血容量恒定的情况下,静脉张力的调节提供了改变 SBV 的方式。在交感神经激活和血管收缩剂作用下,增加的静脉张力使得 UBV 降低,SBV 增加,顺

应性相对恒定,总血容量和平均循环充盈压的函数关系曲线左移^[7],使得静脉张力相对较小的变化可以实现平均循环充盈压的较大变化。相反,交感神经阻滞和静脉扩张剂增加 UBV 并降低 SBV,总血容量和平均循环充盈压的函数关系曲线右移^[6]。在正常情况下,交感神经介导的内脏血管床张力的增加可导致血液从 UBV 向 SBV 快速地功能转移,并且血液从内脏血管腔室转移到中央腔室,增加前负荷和心输出量。

2 心力衰竭时内脏血容量的调节

静脉容量和血流分布的调节由神经激素激活介导。交感神经系统通过内脏大神经(greater splanchnic nerve, GSN)对血管张力进行控制,从而调节血液出入内脏血管腔室。内源性或外源性儿茶酚胺通过 α -肾上腺素受体调节内脏血管张力^[8]。在生理或病理情况下,儿茶酚胺释放增加导致内脏静脉血管收缩,血容量减少,SBV 增加。这种 SBV 增加,既增加了中央腔室的血容量,也使循环充盈压迅速上升,被认为是急性和慢性心力衰竭中心脏充盈压升高的重要驱动机制^[9-11]。

新近研究^[12-13]中通过使用新技术更好地展示了人体静脉容量以及分布情况。HFpEF 患者与对照组相比,静息时总血容量略有增加(11%),而 SBV 显著增加(81%),SBV 占总血容量的比例更大;运动时,SBV 的绝对值比对照组又有更大的增加。同时在 HFpEF 患者中,心脏做功在 Frank-Starling 曲线的平台区间上运行,虽然患者在休息和运动时 SBV 较高,心脏充盈压升高,但心输出量的增加有限^[14],并且由于心脏充盈压增加,肺循环充血加剧,运动能力进一步降低。

3 药物干预对 SBV 的调节在心力衰竭治疗中的作用

对静脉容量有优先影响的硝酸酯类和一氧化氮供体药物可降低心脏充盈压。临床实践中硝酸甘油(主要为静脉扩张剂)和硝普钠(混合动脉静脉扩张剂)通常用于治疗急性失代偿性心力衰竭。但对单硝酸异山梨酯的研究显示其不能改善 HFpEF 的活动水平或 6 分钟步行试验距离^[15]。这一中性结果推测可能由于患者群体中过于僵硬的血管床扩张后导致血压波动,从而影响了患者的运动能力^[16]。

最近的一项研究^[17]探讨了静脉注射米力农对 HFpEF 患者运动血流动力学的影响。米力农通过对肺循环和全身动脉血管的扩张作用,以及对右心室的正性肌力作用导致中心静脉压、肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)和外周阻力的降低,运动负荷时心输出量增加。研究显示米力农也降低了 SBV^[17],并且 SBV 的减少似乎是中心静脉压和 PCWP 减少的主要原因^[18]。米力农的作用机

制可能是通过激活静脉血管壁的 ATP 依赖性钾通道引起血管平滑肌松弛^[19]。

左西孟旦对 HFpEF 相关肺动脉高压患者的肺动脉和全身血管扩张作用的研究也有进行^[20]。在无肺循环或体循环动脉舒张作用的证据且心输出量未增加的情况下,持续输注 24 h 左西孟旦可降低静息和运动时的中心静脉压和 PCWP。每周 1 次,连续输注 4 次左西孟旦也获得了类似的结果,超声心动图显示左心室或右心室收缩力无明显改善,但静息和被动抬腿反应时的血流动力学效应可归因于 SBV 的降低^[21]。左西孟旦的静脉舒张作用也通过激活 ATP 依赖性钾通道介导^[22]。

4 内脏神经刺激的血流动力学效应

动物研究^[23-24]表明,内脏神经刺激可增加血管张力,募集超过 80% 的内脏血容量(相当于总血容量 20% 以上),引起心输出量增加。人体研究^[25]证实了类似的血流动力学效应。内脏神经受到刺激时引起肾上腺能冲动,释放儿茶酚胺,内脏血管收缩,心脏前负荷可增加约 50%。这种通过 SBV 增加来提高心脏前负荷对于健康人运动时心输出量的增加至关重要^[2]。在重力应激(如直立或运动)情况下前负荷不足可见于自主神经失调(体位性心动过速综合征和神经源性直立性低血压等),称为前负荷储备衰竭。另一方面,在总血容量增加和静息心脏充盈压升高的心力衰竭患者中,通过 GSN 交感神经张力增加会导致有效血容量从腹部到胸部的再分布,表现为 SBV 的功能性增加,而由于心力衰竭患者的内脏血管床储存血液的能力降低,SBV 的进一步增加可能会导致心功能失代偿。

5 内脏神经阻滞在心力衰竭患者治疗中的研究

对人类内脏神经阻滞(splanchnic nerve block, SNB)的研究可追溯到 20 世纪 30 年代,当时外科内脏神经切除术被用于治疗顽固性高血压。目前双侧 SNB 用于多种临床情况,包括慢性胰腺炎或癌症患者的严重腹痛^[26]。有证据表明内脏神经的永久性阻断耐受性良好。双侧 SNB 的副作用也很小,仅限于短暂性腹泻、腹痛和直立性低血压,并无临床后遗症^[27]。

SNB 的方法对前负荷的血流动力学影响与药物影响相似,但对调节 GSN 以增加内脏血容量具有潜在优势,因为对全身循环的影响较小,可减少头痛和低血压等不良影响的发生。近年来学者们探索了 SNB 对心力衰竭患者的影响。

关于心力衰竭 GSN 阻断的最初研究使用短期药物阻断。对急性失代偿射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患

者进行的 Splanchnic HF-1 研究^[28]主要目的是观察利多卡因(作用时间 <90 min)双侧经皮 SNB 治疗后对血流动力学的影响。SNB 诱导 SBV 和全身血管阻力降低,降低了静息左室充盈压,患者的心输出量得以增加。

Splanchnic HF-2 研究^[29]旨在评估经皮 SNB 治疗对慢性非卧床心力衰竭患者运动能力、平均肺动脉压和 PCWP 的影响。在该人群中注射罗哌卡因(作用时间 <24 h)可使静息全身血管阻力降低,静息和峰值运动 PCWP 显著降低。在 3 个月随访结束时达到了 PCWP 降低的主要终点,12 个月随访时纽约心功能分级和生活质量也有所改善。

此外,上述研究的作者采用了基于心血管系统模型的计算机模拟估计应激血容量(estimated stressed blood volume, eSBV),结果证实 eSBV 在 HFrEF 失代偿患者中高于慢性非卧床患者^[13]。在 HFrEF 且非卧床患者中,SNB 使休息时和运动峰值时 eSBV 均显著降低^[13]。因此 SNB 有效降低 SBV 是改善心力衰竭的可能机制。值得注意的是,接受双侧 SNB 的 5 例患者中有 4 例报告出现症状性直立性低血压,但未观察到单侧 SNB 与此相关。单侧 SNB 的血流动力学效应与双侧 SNB 相当,强度略有所减弱。

Málek 等^[30]采用微创胸腔镜方法对心力衰竭患者内脏神经的永久性阻断进行了研究。研究纳入 10 例 HFpEF 患者,基线血浆利尿钠肽水平升高,心室充盈压升高,通过胸腔镜手术进行右侧 GSN 消融。在 12 个月的随访中,观察到静息时中心静脉压有降低的趋势和运动峰值耗氧量增加,GSN 的单侧阻滞显示出良好的效果。随后另一项研究^[31]通过有创血流动力学监测证实了外科胸腔镜右侧 GSN 消融后 24 h 即可显示 PCWP 的变化。这项预先设定的单臂、双中心及开放标签研究显示,7 例静息 PCWP ≥ 15 mm Hg 或仰卧运动时 PCWP ≥ 25 mm Hg 的 HFpEF 患者 GSN 消融术后 24 h 的 20 W 运动和峰值运动 PCWP 显著降低,而静息或直立时血流动力学无明显变化。然而,胸腔镜 GSN 消融在带来治疗效果的同时也报道了相关的不良事件,包括术后血肿、手术部位感染以及住院时间延长。

对外科手术并发症的担忧促使人们对微创导管消融 GSN 的方法产生了兴趣^[32]。Satera 消融系统(Axon Ablation System, SAVM 程序;Axon Therapies)包括一个 7 F 多电极灌注导管、射频消融发生器、灌注泵和附件(一次性管道组和电极连接线),可通过微创方法实现永久性神经阻滞。操作在全麻下进行,通过股静脉入路,可调弯导管进入右心房上方的上腔静脉,随后进入奇静脉,逐渐输送到右侧 GSN 附近的第 10

和第 11 胸椎水平的肋间静脉中,通过透视影像确认导管位置后,发放射频能量至少 90 s。内脏神经消融用于容量控制(splanchnic ablation for volume management, SAVM)的首次人体研究^[32]纳入了 2020 年 1 月—2020 年 3 月临床诊断为 HFpEF、纽约心功能分级 II 或 III 级的 11 例患者[3 例男性,8 例女性,平均年龄(70 \pm 8)岁]。这些患者至少进行持续 3 周规律的指南指导的药物治疗后仍在静息时 PCWP ≥ 15 mm Hg 或运动时 PCWP ≥ 25 mm Hg。研究旨在评估 GSN 消融在 HFpEF 患者中的安全性、耐受性和临床有效性。所有接受治疗的患者均接受了成功的右侧 GSN 经静脉消融,中位手术时间为 78 min。随访术后 1~12 个月,所有患者都报告纽约心功能分级至少改善 1 个等级,6 分钟步行试验距离持续增加。使用堪萨斯城心肌病调查问卷(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ)测量的健康状况积分提高,而 N 末端脑钠肽前体持续降低,未观察到立位生命体征恶化,没有与缺少右侧 GSN 相关的不良事件以及与设备相关的不良事件,也无患者死亡。研究确认了微创经静脉 GSN 消融方法的安全性、HFpEF 患者对右侧 GSN 消融的耐受性和治疗有效性。

经静脉方法对右侧 GSN 去神经所观察到的 HFpEF 患者心功能改善与右侧 GSN 手术切除的结果类似,但介入方法的安全性远胜于外科手术方式。同时该研究还观察到非预期的体重减轻的结果,推测可能的原因包括改善神经激素平衡,类似于肾脏去神经后对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响^[33];而且 GSN 在解剖学上位于肾脏神经的上游,可能会放大肾脏去神经支配的影响。此外已证明交感神经激活可抑制胰高血糖素样肽-1 的释放^[34],GSN 消融对传出交感神经张力的降低可能导致肠内释放胰高血糖素样肽-1,有助于体重和代谢的改善。患者运动能力的改善也可能导致更积极的生活方式和体重减轻。

该研究的局限性主要是研究中未设假手术组,也无盲法设计,因此对主观症状和健康状况改善的结果应谨慎对待。此外未评估内脏血管容量的变化,并且由于疫情限制,通过有创血流动力学测量心脏充盈压的替代方法后续无法评估。所选择的功能状态和生物标志物结果的改善是否可转化为临床终点例如心力衰竭住院和死亡的降低,仍有待证明。

根据这些初步数据,SAVM 在 HFpEF 中的随机、假手术对照临床试验(Rebalance HF)正在进行,预计将于 2023 年完成^[35]。研究目的是进一步评估右侧 GSN 消融的安全性和初步有效性,以及通过对靶静脉的定向扩张和调节静脉容量,从而控制血容量重新分

布这一策略的效果^[35]。该研究^[36]早期筛选开放标签阶段纳入的 18 例 HFpEF 患者的结果已经发表。所有患者均得到成功的消融治疗,在 1 个月的随访时观察到 20 W 运动时的平均 PCWP 降低,纽约心功能分级以及 KCCQ 评分显著改善。这些初步数据支持 SAVM 的安全性和有效性,并期待在正在进行的随机假手术对照部分的研究结果中进一步证实。

最后,虽然 SAVM 用于 HFpEF 的初步研究显示出较好的效果,但 GSN 阻断对心力衰竭的长期效果尚不清楚。此外需特别考虑容量负荷敏感的特定状态,如严重右心室功能障碍、肺动脉高压及晚期限制型心肌病患者在 GSN 消融后可能无法耐受前负荷容量的突然显著降低。

6 结论

静脉系统张力及其对心力衰竭中 SBV 的调节作用近年来得到关注。静脉扩张和 SBV 的减少有助于肺静脉压力和 PCWP 的减少,是降低静息和运动心脏充盈压的可行靶点。相较于全身系统用药和外科手术,SAVM 显示出更好的安全性和血流动力学有效性的趋势,但未来仍需确定血流动力学改善的效应是否会转化为改善症状、运动耐受性和死亡率的收益。

参考文献

- [1] Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(9):507-515.
- [2] Fudim M, Sobotka PA, Dunlap ME. Extracardiac abnormalities of preload reserve: mechanisms underlying exercise limitation in heart failure with preserved ejection fraction, autonomic dysfunction, and liver disease [J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(1):e007308.
- [3] Manyari DE, Wang Z, Cohen J, et al. Assessment of the human splanchnic venous volume-pressure relation using radionuclide plethysmography. Effect of nitroglycerin [J]. *Circulation*, 1993, 87(4):1142-1151.
- [4] Birch DJ, Turmaine M, Boulou PB, et al. Sympathetic innervation of human mesenteric artery and vein [J]. *J Vasc Res*, 2008, 45(4):323-332.
- [5] Maas JJ, Pinsky MR, Aarts LP, et al. Bedside assessment of total systemic vascular compliance, stressed volume, and cardiac function curves in intensive care unit patients [J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(4):880-887.
- [6] Fudim M, Kaye DM, Borlaug BA, et al. Venous tone and stressed blood volume in heart failure: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(18):1858-1869.
- [7] Rothe CF. Physiology of venous return. An unappreciated boost to the heart [J]. *Arch Intern Med*, 1986, 146(5):977-982.
- [8] Gelman S, Mushlin PS. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(2):434-439.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Kaye DM, Wolsk E, Nanayakkara S, et al. Comprehensive physiological modeling provides novel insights into heart failure with preserved ejection fraction physiology [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(19):e021584.
- [12] Doshi D, Burkhoff D. Cardiovascular simulation of heart failure pathophysiology and therapeutics [J]. *J Card Fail*, 2016, 22(4):303-311.
- [13] Fudim M, Patel MR, Boertz-Marx R, et al. Splanchnic nerve block mediated changes in stressed blood volume in heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(4):293-300.
- [14] Sorimachi H, Burkhoff D, Verbrugge FH, et al. Obesity, venous capacitance, and venous compliance in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(10):1648-1658.
- [15] Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(24):2314-2324.
- [16] Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2):136-148.
- [17] Kaye DM, Nanayakkara S, Vizi D, et al. Effects of milrinone on rest and exercise hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(21):2554-2556.
- [18] Kaye DM, Byrne M, Mariani J, et al. Identification of physiologic treatment targets with favourable haemodynamic consequences in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6):3685-3693.
- [19] Rieg AD, Suleiman S, Perez-Bouza A, et al. Milrinone relaxes pulmonary veins in guinea pigs and humans [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e87685.
- [20] Burkhoff D, Borlaug BA, Shah SJ, et al. Levosimendan improves hemodynamics and exercise tolerance in PH-HFpEF: results of the randomized placebo-controlled help trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(5):360-370.
- [21] Brener MI, Hamid NB, Sunagawa K, et al. Changes in stressed blood volume with levosimendan in pulmonary hypertension from heart failure with preserved ejection fraction: insights regarding mechanism of action from the HELP trial [J]. *J Card Fail*, 2021, 27(9):1023-1026.
- [22] Höhn J, Pataricza J, Petri A, et al. Levosimendan interacts with potassium channel blockers in human saphenous veins [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2004, 94(6):271-273.
- [23] Barnes RJ, Bower EA, Rink TJ. Hemodynamic responses to stimulation of the splanchnic and cardiac sympathetic nerves in the anesthetized cat [J]. *J Physiol*, 1986, 378:417-436.
- [24] Bapna A, Adin C, Engelman ZJ, et al. Increasing blood pressure by greater splanchnic nerve stimulation: a feasibility study [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(4):509-518.
- [25] Fudim M, Yalamuri S, Herbert JT, et al. Raising the pressure: hemodynamic effects of splanchnic nerve stimulation [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2017, 123(1):126-127.
- [26] Fudim M, Khan MS, Paracha AA, et al. Targeting preload in heart failure: splanchnic nerve blockade and beyond [J]. *Circ Heart Fail*, 2022, 15(3):e009340.
- [27] Fudim M, Ponikowski PP, Burkhoff D, et al. Splanchnic nerve modulation in heart failure: mechanistic overview, initial clinical experience, and safety considerations [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7):1076-1084.
- [28] Fudim M, Ganesh A, Green C, et al. Splanchnic nerve block for decompensated chronic heart failure: splanchnic-HF [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(48):4255-4256.
- [29] Fudim M, Boertz-Marx RL, Ganesh A, et al. Splanchnic nerve block for chronic heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(9):742-752.
- [30] Mólé F, Cajewski P, Zymliński R, et al. Surgical ablation of the right greater splanchnic nerve for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: first-in-human clinical trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7):1134-1143.

- by CT angiography in patients with ST-elevation acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3):1359-1361.
- [36] Seiler C, Stoller M, Pitt B, et al. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (34): 2674-2682.
- [37] Chamey R, Cohen M. The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size[J]. *Am Heart J*, 1993, 126(4):937-945.
- [38] Habib GB, Heibig J, Forman SA, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators [J]. *Circulation*, 1991, 83 (3): 739-746.
- [39] Alsanjari O, Chouari T, Williams T, et al. Angiographically visible coronary artery collateral circulation improves prognosis in patients presenting with acute ST segment-elevation myocardial infarction [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(3):528-533.
- [40] Rissanen TT, Ylä-Herttuala S. Current status of cardiovascular gene therapy[J]. *Mol Ther*, 2007, 15(7):1233-1247.
- [41] Zhu H, Jiang X, Li X, et al. Intramyocardial delivery of VEGF165 via a novel biodegradable hydrogel induces angiogenesis and improves cardiac function after rat myocardial infarction[J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(6):963-975.
- [42] Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 (4): CD007888.
- [43] Kawamura M, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Xenotransplantation of bone marrow-derived human mesenchymal stem cell sheets attenuates left ventricular remodeling in a porcine ischemic cardiomyopathy model[J]. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21(15-16):2272-2280.
- [44] Ishida O, Hagino I, Nagaya N, et al. Adipose-derived stem cell sheet transplantation therapy in a porcine model of chronic heart failure[J]. *Transl Res*, 2015, 165(5):631-639.
- [45] Arutyunyan I, Elchaninov A, Makarov A, et al. Umbilical cord as prospective source for mesenchymal stem cell-based therapy [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016:6901286.
- [46] Wang N, Chen C, Yang D, et al. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles, via miR-210, improve infarcted cardiac function by promotion of angiogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863 (8): 2085-2092.
- [47] Nasser MI, Masood M, Adlat S, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome microRNA as therapy for cardiac ischemic injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143:112118.
- [48] Gallet R, Dawkins J, Valle J, et al. Exosomes secreted by cardiosphere-derived cells reduce scarring, attenuate adverse remodelling, and improve function in acute and chronic porcine myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(3):201-211.
- [49] Kervadec A, Bellamy V, El Harane N, et al. Cardiovascular progenitor-derived extracellular vesicles recapitulate the beneficial effects of their parent cells in the treatment of chronic heart failure[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(6):795-807.
- [50] 朱梓铭. 养心通脉有效部位干预 AMI 大鼠 BMSCs 分化 microRNA 机制研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2019.
- [51] 王家伟. 黄芪甲苷促进骨髓间充质干细胞向周细胞分化及其机制研究[D]. 西安:中国人民解放军空军军医大学, 2018.
- [52] 陈岩岩. 从“心主血脉”思想探讨益气通阳逐瘀生新法组方促心肌缺血再灌注大鼠血管新生机理[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2021.
- [53] Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 57 (5): 443-453.
- [54] Epstein SE, Stabile E, Kinnaird T, et al. Janus phenomenon: the interrelated tradeoffs inherent in therapies designed to enhance collateral formation and those designed to inhibit atherogenesis[J]. *Circulation*, 2004, 109(23):2826-2831.
- [55] Meier P, Gloekler S, de Marchi SF, et al. Myocardial salvage through coronary collateral growth by granulocyte colony-stimulating factor in chronic coronary artery disease: a controlled randomized trial [J]. *Circulation*, 2009, 120(14):1355-1363.
- [56] Buschmann IR, Hoefer IE, van Royen N, et al. GM-CSF: a strong arteriogenic factor acting by amplification of monocyte function [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 159(2):343-356.
- [57] Seiler C, Pohl T, Wustmann K, et al. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Circulation*, 2001, 104(17):2012-2017.

收稿日期:2022-10-28

(上接第 388 页)

- [31] Gajewski P, Fudim M, Kittipibul V, et al. Early hemodynamic changes following surgical ablation of the right greater splanchnic nerve for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(4):1063.
- [32] Fudim M, Zirkashvili T, Shaburishvili N, et al. Transvenous right greater splanchnic nerve ablation in heart failure and preserved ejection fraction: first-in-human study[J]. *JACC Heart Fail*, 2022, 10(10):744-752.
- [33] Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE, et al. Changes in plasma renin activity after renal artery sympathetic denervation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (23):2909-2919.
- [34] Hansen L, Lampert S, Mineo H, et al. Neural regulation of glucagon-like peptide-1 secretion in pigs [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287 (5): E939-E947.
- [35] Endovascular ablation of the right greater splanchnic nerve in subjects having HFpEF (Rebalance-HF) [EB/OL]. (2022-01-04). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592445>.
- [36] Fudim M, Fail PS, Litwin SE, et al. Endovascular ablation of the right greater splanchnic nerve in heart failure with preserved ejection fraction: early results of the REBALANCE-HF trial roll-in cohort [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(8):1410-1414.

收稿日期:2023-01-18