

神经调控在高血压治疗中的研究进展

吴静静^{1,2} 李盼盼^{1,2} 周俊超³ 潘佳琪^{1,2} 胡威¹

(1. 武汉科技大学附属孝感医院, 湖北 孝感 432000; 2. 武汉科技大学医学部医学院, 湖北 武汉 430081; 3. 湖北工程学院数学与统计学院, 湖北 孝感 432000)

【摘要】 高血压是以体循环动脉血压升高为主要临床表现的心血管综合征, 是诱发心脑血管疾病最重要的危险因素, 也是全球疾病负担最重的疾病。尽管高血压的临床治疗已取得较好的疗效, 但仍存在不同类型的难治性高血压, 经过积极的药物治疗后血压仍不能达标。因此, 非药物治疗的深入研究与应用已成为高血压治疗的重要策略。现讨论近年来神经调控在高血压治疗的进展, 主要包括经皮去肾神经术、颈动脉窦压力感受器刺激、迷走神经刺激、深部脑刺激等, 并可能在未来为高血压治疗提供新的方案。

【关键词】 高血压; 神经调控; 经皮去肾神经术; 颈动脉窦压力感受器刺激; 迷走神经刺激; 深部脑刺激

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.09.016

Neuromodulation in Treatment of Hypertension

WU Jingjing^{1,2}, LI Panpan^{1,2}, ZHOU Junchao³, PAN Jiaqi^{1,2}, HU Wei¹

(1. Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432000, Hubei, China; 2. Medical College, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, Hubei, China; 3. School of Mathematics and Statistics, Hubei University of Engineering, Xiaogan 432000, Hubei, China)

【Abstract】 Hypertension is a cardiovascular syndrome characterized by elevated systemic arterial blood pressure, which is the most important risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases, and also the disease with the heaviest global burden. Although the clinical treatment of hypertension has achieved good results, there are still different types of refractory hypertension, and blood pressure cannot meet the standard after active drug treatment. Therefore, in-depth research and application of non-drug treatment have become an important strategy for the treatment of hypertension. This review discusses the progress of neuroregulation in the treatment of hypertension in recent years, mainly including renal denervation, carotid sinus baroreceptor stimulation, vagus nerve stimulation, deep brain stimulation, etc., and may provide new solutions for the treatment of hypertension in the future.

【Keywords】 Hypertension; Neuromodulation; Renal denervation; Carotid sinus baroreceptor stimulation; Vagus nerve stimulation; Deep brain stimulation

临床上高血压是一种普遍存在的慢性疾病, 可增加心脑血管疾病过早死亡的风险。有数据表明全球约有 14 亿人患有高血压, 但只有 14% 的患者血压控制达标^[1]。高血压的患病率一直上升, 每年有很多人死于其并发症, 如心肌梗死、卒中和肾衰竭^[2]。血压的适度降低可大幅降低心血管事件的发生率^[3], 这表明干预血压的必要性。高血压的药物治疗已取得一定疗效, 但相当一部分患者对现有的抗高血压药存在“耐药性”, 药物治疗后血压仍不能达标^[4]。治疗高血压的介入方法(如胸腰椎交感神经切除术)比高血压药物治疗发展早几十年, 尽管可降低心血管疾病死亡率, 但因术后复发率高而被忽视。目前抗高血压药的

研究几乎无突破性进展, 寻找高血压治疗的替代方法尤为重要, 因此神经调控为高血压治疗提供了新思路 and 选择。

1 高血压的神经调控机制

在高血压的发病过程中, 神经系统扮演着重要角色。调节心血管活动的神经核团广泛分布于中枢神经系统中, 构成复杂的网络, 调节血压。自主神经失衡是高血压发生和发展的基础。当交感神经系统兴奋促进动脉管壁平滑肌细胞收缩, 增加中小动脉的持续性收缩或痉挛, 表明交感神经系统激活与高血压的发生和进展密切相关^[5]。所以通过神经调控纠正失衡的自主神经成为治疗高血压的一种潜在选择。

基金项目: 湖北省自然科学基金(2021CFB275); 湖北省卫生健康委员会联合基金(WJ2019H155); 孝感市自然科学基金计划项目(XGKJ2020010005)

通信作者: 胡威, E-mail: hwhd611@163.com

2 神经调控疗法

目前通过神经调控治疗高血压成为研究的热点,主要包括经皮去肾神经术(renal denervation, RDN)、颈动脉窦压力感受器刺激、迷走神经刺激、深部脑刺激等。

2.1 RDN

肾交感传入神经主要起源于输尿管近端肾血管周围、肾盂外膜和平滑肌层,感受周围压力的变化,还具有化学感受器的作用。尿毒症毒素和缺血时代谢产物的刺激会引起肾交感传出神经的兴奋^[6],肾交感传出神经的激活导致肾素分泌、钠吸收及肾血管阻力增加,从而引起机体血压升高^[7]。

RDN 是一种微创手术,已成为高血压患者的潜在治疗方法。有研究^[8]显示 RDN 后交感神经活性、肾素活性降低,肾血流量增加。RDN 旨在使用射频、超声波或注射酒精来中断肾动脉附近交感神经的活性。RDN 治疗高血压的发展是曲折的。Symlicity HTN-1 和 Symlicity HTN-2 试验^[9]均采用 Symlicity Flex™ 系统,结果显示 RDN 治疗高血压的降压效果及安全性良好。但随后的 Symlicity HTN-3 试验是失败的,虽无严重安全性事件发生,但两组间降压疗效无显著差异,可能是由于高血压的严重程度更高以及第一代单电极导管消融不充分等增加了混杂因素^[10]。自 Symlicity HTN-3 试验的结果发表后,开发了第二代射频消融系统 SPYRAL,能更全面地对肾交感神经进行消融。鉴于抗高血压药治疗可能会影响 RDN 的疗效,后续的研究会根据有无服用药物来设计。SPYRAL HTN MED 是一项全球性、随机、假手术对照试验,分为 SPYRAL HTN-ON 试验和 SPYRAL HTN-OFF 试验。在 SPYRAL HTN-ON 试验中服用抗高血压药的患者被随机分配到 RDN 组或假手术对照组,结果显示 RDN 组术后 6 个月时血压显著降低,3 年随访发现血压持续降低^[11]。在 SPYRAL HTN-OFF 研究中,未接受药物治疗的高血压患者使用 RDN 后血压明显降低,这种降压效应独立于抗高血压药且未发生严重安全性事件,表明 RDN 可作为高血压患者新的治疗方案^[12]。后来人们利用超声能量进行 RDN,其穿透距离远,呈环形发射,可损伤更多的肾神经。通过利用 Paradise 系统证实基于超声 RDN (RADIANCE-HTN SOLO) 的显著效果,经过 3 年的随访发现诊室血压持久降低^[13]。同样在服用抗高血压药的情况下,在 RADIANCE-HTN TRIO 试验中 RDN 组术后 2 个月的日间动态血压下降幅度更明显,且降压效果在 24 h 动态血压、夜间血压和诊室血压监测中均有良好的一致性^[14],证实超声

RDN 有显著降压作用。

近年来中国利用自主创新的器械完成了 Netrod-HTN 研究和 SMART 研究,在研究过程中均对抗高血压药依从性进行了控制和评价,两项研究的 6 个月随访均取得阳性结果,进一步增加了经导管射频 RDN 降压治疗有效性的中国证据^[15-16]。而 SMART 研究是 RDN 领域中唯一能回答高血压患者接受 RDN 后,是否可在减少服用抗高血压药的情况下,仍可使血压控制达标的前瞻性大规模临床研究。

通过对多年来 RDN 研究的总结(见表 1),这些试验的积极结果进一步表明了 RDN 在临床上治疗高血压的应用潜力。虽然研究显示无明显的安全问题,但 RDN 这项技术远期疗效与长期安全性尚不明确。目前尚缺乏有效的预测因子来区分患者对 RDN 治疗有无反应,未来肾神经再生问题的长期疗效也无从得知。哪些人群能从 RDN 中获得最大降压效果? RDN 的自主神经调节是否可在其他以交感神经活性增强为特征的心血管疾病(如心力衰竭或心律失常)中进行研究? 这些仍需进一步的探索和研究。

2.2 颈动脉窦压力感受器刺激

人体存在压力感受器反射,调节血压和心室充盈量来维持循环稳态。动脉血压升高引起血管壁的机械牵张变化,通过中枢调节,迷走神经紧张性加强,导致血压下降。颈动脉窦压力感受性反射不仅在短期内缓冲血压变化,还可导致持续血压降低^[17]。

多年前就已开展电刺激直接激活颈动脉窦压力感受器降低血压的技术。第一代颈动脉窦电刺激器(Rheos)由双侧电极和植入式脉冲发生器组成,通过手术植入双侧颈动脉球部周围。Rheos 可行性试验研究^[18]显示,可降低血压且无明显心动过缓等症状。在多中心非随机可行性基于设备的高血压治疗研究^[19]中发现,使用 Rheos 系统可发挥降压作用,但缺乏抗高血压持久性的数据。为克服这一局限性,Rheos Pivotal 试验^[19]将置入 Rheos 装置的高血压患者分为立即刺激治疗组和延缓刺激治疗组,刺激颈动脉窦后随访第 6 个月结果表明,此疗法有一定降压作用,且立即刺激较延缓刺激疗效更佳。但因第一代 Rheos 的缺点较多,最终被淘汰。

最近 Rheos 已改进为第二代设备,即 Barostim neo™,该试验^[20]揭示了接受此治疗方法的患者在 3 个月时的血压平均降低 26 mmHg (1 mmHg = 0.133 3 kPa),在接下来的 3 个月保持稳定,在后期随访数据中展现了持续的降压作用。相关前瞻性队列研究及随机、假手术组对照临床试验正在进行中。

表 1 RDN 研究总结

研究	纳入标准	结果	不足之处
Symlicity HTN-1 ^[9]	药物治疗后 SBP 仍≥160 mmHg	术后 1 个月血压显著降低	缺乏随机与对照,存在观察者偏倚
Symlicity HTN-2 ^[9]	SBP≥160 mmHg(如患 2 型糖尿病,SBP≥150 mmHg)	持续血压降低至 1 年	样本量偏少,随访时间较短
Symlicity HTN-3 ^[10]	SBP≥160 mmHg	血压无明显降低	药物依从性未监测,终点事件随访时间太短、单电极导管消融不充分等
SPYRAL HTN-ON ^[11]	药物治疗后 SBP:150~180 mmHg,且 DBP>90 mmHg;24 h 动态 SBP:140~170 mmHg	显著降低血压	试验中药物负担存在差异,对照组结果可能存在偏倚
SPYRAL HTN-OFF ^[12]	SBP:150~180 mmHg,且 DBP>90 mmHg;24 h 动态 SBP:140~170 mmHg;不使用抗高血压药	显著降低血压	样本量较小,RDN 对肾功能和其他器官的长期影响未知
RADIANCE HTN SOLO ^[13]	未服药的轻中度高血压患者	显著降低血压	受试者为低风险的轻中度高血压患者,临床试验终点短
RADIANCE-HTN TRIO ^[14]	药物治疗后诊室血压仍≥140/90 mmHg	显著降低血压	样本量偏少,可能受到新冠疫情影响,随访时间短
Netrod-HTN 研究 ^[15]	药物治疗后血压≥150/90 mmHg 且 <180/110 mmHg,24 h 动态血压≥135 mmHg	显著降低血压,且未发生器械相关并发症	随访时间短
SMART 研究 ^[16]	药物治疗后血压:150~180 mmHg	术后血压 <140 mmHg,药物负荷显著降低	随访时间短

注:SBP,收缩压;DBP,舒张压。

植入颈动脉窦刺激器是一种有效的高血压治疗方法,但尚未大范围应用于临床,术中可能出现感染、神经损伤等,且安全性还存在一定顾虑。下一步还需解决这些问题。

针对颈动脉窦压力感受器降压研究方案目前还有血管内颈动脉窦压力反射放大疗法,一种类似蝙蝠状设计装置,其原理是利用该装置增加血管内压力反射,增加颈动脉窦壁应变的压力刺激,减少大脑中枢交感神经

信号发放,最终降低血压。人体初步数据显示这种方法降低血压有效^[21]。目前该装置的研究处于早期阶段,长期随访的安全性和有效性数据尚未发表。

综上所述(见表 2),颈动脉窦压力感受器干预是很有应用潜力的高血压治疗方法,它能针对压力反射通路,且根据环境改变调控高血压治疗效果。但其为有创性植入器械装置的治疗方法,需良好的对照研究来评估这种方法疗效的安全性、耐久性和风险。

表 2 颈动脉窦压力感受器刺激研究总结

研究	研究方法	结果	不足之处
DEBuT HT 研究 ^[19]	在 45 例难治性高血压患者中安装第一代 Rheos 装置	术后平均收缩压和舒张压均显著降低	缺乏安慰剂对照,电池寿命短,动态血压的降低无统计学意义
Rheos Pivotal 试验 ^[19]	植入 Rheos 装置的受试者随机分为 2 组,a 组在 1 个月就诊时打开装置,b 组在 6 个月后打开装置	术后 6 个月血压降低,且立即刺激较延缓刺激疗效更佳	未达到安全性终点
Barostim neo 试验 ^[20]	在 30 例难治性高血压患者中安装第二代 Rheos 装置	3 个月时血压平均降低 26 mmHg	围手术期出现不良反应
CALM-FIM 研究 ^[21]	药物治疗后诊室收缩压≥160 mmHg,24 h 平均动态血压≥130/80 mmHg,患者的颈动脉植入了压力反射放大器——Mobius 装置	术后 6 个月有效降低血压,疗效到第 3 年继续维持	出现不良事件,如卒中。需进一步评估装置的风险-收益情况

2.3 迷走神经刺激

自主神经系统包括交感、副交感神经,干预其中一个靶点均可达到全身自主神经系统再平衡。迷走神经参与调节全身副交感神经活动,对心率、血压和血管阻力产生影响。迷走神经含有传出纤维,支配心肌细胞和传导系统^[22]。通过植入式电刺激器刺激迷

走神经已被批准用于癫痫和难治性重度抑郁症,显示出心脏自主神经调节的证据^[23],且在动物研究中降低血压^[24]。尽管刺激迷走神经在心血管调节和降低血压方面有一定效果,但因其高度侵入性,且存在严重副作用,降低了这种干预的吸引力^[25]。

耳迷走神经是迷走神经唯一的外周分支,电刺激

迷走神经的耳支是非侵入性的,且更安全,已成为新型神经调控技术的替代方案。经皮耳迷走神经刺激在心血管领域进行了大量研究,具有潜在、广泛的应用前景^[26-27]。迷走神经耳支的传入纤维终止于髓质内的孤束核^[28],孤束核具有调节外周迷走神经张力和心血管功能的作用^[29]。最近的研究表明经皮耳迷走神经刺激对心血管自主控制的调节具有有益的作用^[30]以及可降低患者的血压水平^[31],无明显的副作用。其机制可能是刺激耳迷走神经,通过传入神经向大脑发出信号,大脑中枢会反射性地抑制交感神经及兴奋迷走神经,从而引起血压下降^[32]。目前经皮耳迷走神经刺激已被证明可降低糖耐量受损和冠心病患者的收缩压^[33],但尚未在高血压患者中进行研究。这些发现为高血压干预措施提供了有希望的前景。

经皮耳迷走神经刺激是调节高血压患者心脏迷走神经活动和血压水平的一种有前途的技术。虽然经皮耳迷走神经刺激尚未在高血压患者中进行研究,但可能为这些患者提供益处,今后试验设计的核心应聚集在高血压患者中,来探索此方法的降压幅度及效果。

2.4 深部脑刺激

深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)用于治疗原发性震颤、肌张力障碍、帕金森病等神经疾病,对接受 DBS 治疗后的患者进行自主神经的研究,激发了人们对 DBS 治疗高血压的研究兴趣。

难治性高血压可通过向脑组织施加电流来治疗。一些 DBS 靶点被用于临床前研究,是治疗高血压的候选。导水管周围灰质整合了来自其他自主神经系统中枢的信息,作用其部位可持续改变血压,是 DBS 治疗高血压最明确的靶点^[34]。在导水管周围灰质中刺激腹外侧柱导致血压和心率降低,在治疗高血压方面具有预期效果^[35]。2007 年 Green 等^[36]在使用 DBS 治疗慢性疼痛中发现,刺激腹侧导水管周围灰质,可导致血压下降。2017 年 O'Callaghan 等^[37]发现刺激腹侧导水管周围灰质治疗高血压的进一步证据,该患者此前曾尝试过多种药物以及压力感受器激活装置来控制血压,在术前 3 周患者平均血压为 280/166 mmHg,在慢性低频电刺激导水管周围灰质 6 个月后,与术前相比血压下降。2022 年 O'Callaghan 等^[38]发现电刺激侧向和腹外侧导水管周围灰质降低了麻醉的高血压大鼠的血压和心率,但在有意识、活动的大鼠中却无此作用,推测在清醒的高血压大鼠中腹外侧导水管周围灰质不是一个可靠的抗高血压位点,可能需其他大脑区域参与才能产生抗高血压作用,并正在接受 DBS 患者中研究这种途径。

胼胝下新皮层可能是高血压的 DBS 治疗靶点。在接受 DBS 的顽固性癫痫的 4 例病例研究^[39]中,将电极放置在患者胼胝下新皮层,引起收缩压显著、持续下降。此研究具有局限性,需在更多的人群中试验来阐明是否可外推到一般癫痫人群或无精神疾病的个体。但此研究为 DBS 治疗高血压提供了努力的方向。

尾端延髓腹外侧区(caudal ventrolateral medulla, CVLM)也可能是高血压的 DBS 治疗靶点,CVLM 是中枢自主神经网络轴上最低的抑制中心,无论高血压的病因如何,刺激 CVLM 都影响高血压的不同发病机制回路,在急性实验中电刺激 CVLM,导致血压显著下降、心动过缓和交感神经活性降低,而慢性刺激该区域也可降低大鼠的血压^[34]。CVLM 是压力反射弧的主要中枢,直接抑制喙腹外侧髓质,喙腹外侧髓质与其他交感神经控制中心有广泛的联系,中断其交感神经传出有利于治疗高血压。Guo 等^[40]发现通过电针刺激盐敏感性高血压大鼠的 ST36-ST37 穴位(覆盖在腓深神经上),可降低大鼠的血压,其机制可能是通过增加喙腹外侧髓质中腺苷介导的腺苷 A_{2A} 受体表达,减少交感神经传出,从而降低大鼠的血压。尽管靶向髓质区域的神经中心是危险的,但它可能为 DBS 治疗开辟新的前景。

中枢神经系统对循环的调节有很多值得探索的地方,可能会产生许多潜在的治疗效果。虽然 DBS 可用于治疗高血压,但该方法因创伤及风险较大,费用较高,目前尚未作为高血压治疗的手段而进行临床试验注册。

3 总结与展望

近年来 RDN 在个性化医疗和心血管治疗领域的重要性日益增加;颈动脉窦压力感受器刺激疗法降压效果明显,值得进一步探索;迷走神经刺激与 DBS 治疗手段目前还处于探索阶段。人体存在稳态系统,降低血压的目的是减少靶器官损伤。虽然目前针对高血压的介入治疗尝试颇多,但大部分治疗方法尚缺少可靠证据。人类对抗高血压的努力不会停止,而神经调控仍拥有无穷的潜力。

参考文献

- [1] Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries[J]. *Circulation*, 2016, 134(6): 441-450.
- [2] Simonetti F, Piccolo R, Esposito G. Renal denervation and long-term results[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2023, 25(suppl B): B85-B89.
- [3] Nakagami H. Challenges in the development of novel therapies, vaccines and siRNAs for the treatment of hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(7): 1812-1815.
- [4] Fadl Elmula FEM, Mariampillai JE, Heimark S, et al. Medical measures in

- hypertensives considered resistant[J]. *Am J Hypertens*, 2024, 37(5):307-317.
- [5] Katsurada K, Kario K. Emerging topics on renal denervation in hypertension: anatomical and functional aspects of renal nerves[J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(6):1462-1470.
- [6] Triposkiadis F, Briasoulis A, Sarafidis P, et al. The sympathetic nervous system in hypertensive heart failure with preserved LVEF[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(20):6486.
- [7] Gauthier MM, Hayoz S, Banek CT. Neuroimmune interplay in kidney health and disease: role of renal nerves[J]. *Auton Neurosci*, 2023, 250:103133.
- [8] Moiseeva A, Caraus A, Ciobanu A, et al. The impact of renal denervation treatment on left ventricular remodeling in patients with resistant hypertension[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(Suppl 1):zwab061. 159.
- [9] Shah RT, Wang BX. Effectiveness of renal denervation in the treatment of hypertension: a literature review[J]. *Clin Hypertens*, 2022, 28(1):11.
- [10] Kiuchi MG, Esler MD, Fink GD, et al. Renal denervation update from the international sympathetic nervous system summit: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23):3006-3017.
- [11] Kandzari DE, Townsend RR, Kario K, et al. Safety and efficacy of renal denervation in patients taking antihypertensive medications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(19):1809-1823.
- [12] Bohm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10234):1444-1451.
- [13] Reyes KRL, Rader F. Long-term safety and antihypertensive effects of renal denervation: current insights[J]. *Integr Blood Press Control*, 2023, 16:59-70.
- [14] Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10293):2476-2486.
- [15] Gao F. Efficacy and safety of the Netrod radiofrequency renal denervation system [C]. Paris: EuroPCR, 2023.
- [16] 李悦, 卢成志. 经皮去肾神经术: 最新证据与患者筛选[J]. *心血管病学进展*, 2024, 45(3):211-215.
- [17] 阳康, 江洪. 颈动脉窦压力感受性反射激活在心血管疾病中的应用[J]. *海南医学*, 2015, 26(10):3.
- [18] Illig KA, Levy M, Sanchez L, et al. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial[J]. *J Vasc Surg*, 2006, 44(6):1213-1218.
- [19] Groenland EH, Spiering W. Baroreflex amplification and carotid body modulation for the treatment of resistant hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(4):27.
- [20] Wallbach M, Born E, Kämpfer D, et al. Long-term effects of baroreflex activation therapy: 2-year follow-up data of the BAT Neo system[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(4):513-522.
- [21] Bates MC, Stone GW, Chen CY, et al. Device profile of the MobiusHD EVBA system for the treatment of resistant hypertension: overview of its mechanism of action, safety and efficacy[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2020, 17(7):649-658.
- [22] Capilupi MJ, Kerath SM, Becker LB. Vagus nerve stimulation and the cardiovascular system [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(2):a034173.
- [23] Nearing BD, Libbus I, Amurthur B, et al. Acute autonomic engagement assessed by heart rate dynamics during vagus nerve stimulation in patients with heart failure in the ANTHEM-HF trial[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(9):1072-1077.
- [24] 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.
- [25] Garcia RG, Staley R, Aroner S, et al. Optimization of respiratory-gated auricular vagus afferent nerve stimulation for the modulation of blood pressure in hypertension[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16:1038339.
- [26] Jiang Y, Po SS, Amil F, et al. Non-invasive low-level tragus stimulation in cardiovascular diseases[J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2020, 9(1):40-46.
- [27] Wang L, Wang Y, Wang Y, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulators: a review of past, present, and future devices[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2022, 19(1):43-61.
- [28] Neuhofer WL, Berthoud HR. Functional anatomy of the vagus system—emphasis on the somato-visceral interface[J]. *Auton Neurosci*, 2021, 236:102887.
- [29] Wehrwein EA, Joyner MJ. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 117:89-102.
- [30] Carandina A, Rodrigues GD, di Francesco P, et al. Effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on cardiovascular autonomic control in health and disease[J]. *Auton Neurosci*, 2021, 236:102893.
- [31] de Moraes TL, Costa FO, Cabral DG, et al. Brief periods of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation improve autonomic balance and alter circulating monocytes and endothelial cells in patients with metabolic syndrome: a pilot study[J]. *Bioelectron Med*, 2023, 9(1):7.
- [32] Kaniusas E, Kampusch S, Tittgemeyer M, et al. Current directions in the auricular vagus nerve stimulation I-A physiological perspective [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:854.
- [33] Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device therapy of hypertension[J]. *Circ Res*, 2021, 128(7):1080-1099.
- [34] Chomanskis Z, Jonkus V, Danielius T, et al. Hypotensive effect of electric stimulation of caudal ventrolateral medulla in freely moving rats[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(6):1046.
- [35] Hyam JA, Kringelbach ML, Silburn PA, et al. The autonomic effects of deep brain stimulation—A therapeutic opportunity[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(7):391-400.
- [36] Green AL, Wang S, Bittar RG, et al. Deep brain stimulation: a new treatment for hypertension? [J]. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(6):592-595.
- [37] O'Callaghan EL, Hart EC, Sims-Williams H, et al. Chronic deep brain stimulation decreases blood pressure and sympathetic nerve activity in a drug- and device-resistant hypertensive patient [J]. *Hypertension*, 2017, 69(4):522-528.
- [38] O'Callaghan EL, McBryde FD, Patel NK, et al. Examination of the periaqueductal gray as a site for controlling arterial pressure in the conscious spontaneously hypertensive rat[J]. *Auton Neurosci*, 2022, 240:102984.
- [39] Lacuey N, Hampson JP, Theeranaew W, et al. Cortical structures associated with human blood pressure control[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 75(2):194-202.
- [40] Guo ZL, Tjen-A-Looi SC, Nguyen AT, et al. Adenosine A_{2A} receptors in the rostral ventrolateral medulla participate in blood pressure decrease with electroacupuncture in hypertensive rats [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1275952.

收稿日期: 2024-02-06