

心血管疾病自主神经调控的交叉策略研究新进展

刘承哲 江洪 余锂镭

(武汉大学人民医院心血管医院心内科 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】 自主神经失衡被认为在心律失常等心血管疾病的病理生理机制中至关重要, 针对自主神经调控心血管疾病已成为一个研究热点。随着材料科学、医学、物理学为代表的多学科快速发展和交叉融合, 近几十年来神经调控领域取得了重大进展, 针对自主神经调控心血管疾病已开发了许多新的干预策略。现重点综述心脏自主神经调控领域中交叉策略研究新进展, 以及目前技术的不足和改进方向, 指导自主神经调控治疗心血管疾病取得进一步转化应用。

【关键词】 心脏自主神经; 神经调控; 医工交叉; 功能性纳米材料

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.08.015

Cross-Cutting Technologies For Autonomic Modulation in Cardiovascular Disease

LIU Chengzhe, JIANG Hong, YU Lilei

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

【Abstract】 Autonomic imbalance is thought to be crucial in the pathophysiological mechanisms of cardiovascular diseases such as arrhythmias. Autonomic modulation of cardiovascular diseases has become a research hotspot. With the rapid development and intersection of multiple disciplines, such as materials science, medicine, and physics, the field of neuromodulation has made significant progress in recent decades. Many new intervention strategies have been developed for autonomic neuromodulation of cardiovascular diseases. We now focus on reviewing the new advances in cross-cutting strategies in the field of cardiac autonomic neuromodulation, as well as the shortcomings and directions for improvement of the current technology, to guide the autonomic neuromodulation therapy for cardiovascular diseases to achieve further translational applications.

【Keywords】 Cardiac autonomic nerve; Neuromodulation; Medicine-engineering interdisciplinary; Functional nanomaterials

在过去 20 年里, 心脏自主神经调控的研究受到了极大的关注, 开发临床干预和植入一系列旨在用于心脏神经调控治疗的设备的热潮已出现, 目前正处于实验结果临床转化的关键时刻。然而, 在实际应用中仍面临各种阻碍, 如危险的病毒工具、较差的生物相容性、不稳定的治疗效果以及对有线电源的依赖等。此外, 传统的神经调控技术通常使用外部设置的固定参数, 缺乏适应生理状态而调整刺激参数的闭环调控能力, 因此调控效果并不理想, 甚至可能导致更严重的副作用。借助多学科发展和交叉融合, 研究人员已开发基于电、磁、声、光和热等手段的多种神经调控技

术, 逐步解决并优化整个心脏神经调控策略, 现重点分析总结心脏自主神经调控交叉策略的研究新进展。

1 心脏自主神经环路的构成

自主神经对心脏的活动进行调控, 满足整个循环系统和生物体在休息、压力和锻炼期间行为变化的需要。心脏的自主神经与中枢神经系统之间相互联系, 同时也具有相对的独立性。目前认为支配心脏的自主神经系统可分为三个水平: (1) 较高的中枢包括大脑皮层、脑干和脊髓; (2) 外源性心脏自主神经, 即胸内外神经元, 包括星状神经节 (stellate ganglion, SG); (3) 内源性心脏自主神经 (心脏的“大脑”)^[1]。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82270532, 82370286); 国家自然科学基金专项项目 (82241057); 湖北省自然科学基金创新群体项目 (2021CFA010)

通信作者: 余锂镭, E-mail: lileiyu@whu.edu.cn

心脏输出迷走神经或交感神经通路的兴奋性取决于中枢以及心脏外源性和内源性神经节的几个层次的共同输入。在某些病理状态下,如高血压、心肌梗死和慢性心力衰竭的情况下,神经生理变化发生在各个层面^[2]。交感神经与迷走神经组成自主神经系

统,相互拮抗,二者在各个器官,特别是心脏和中枢神经系统之间架起神经环路网络,传递神经信号,也为神经调控策略奠定作用的基础和靶点。针对这些心脏自主神经环路和关键靶点,已开发出基于电、磁、声、光和热等多学科交叉神经调控技术(图 1)。

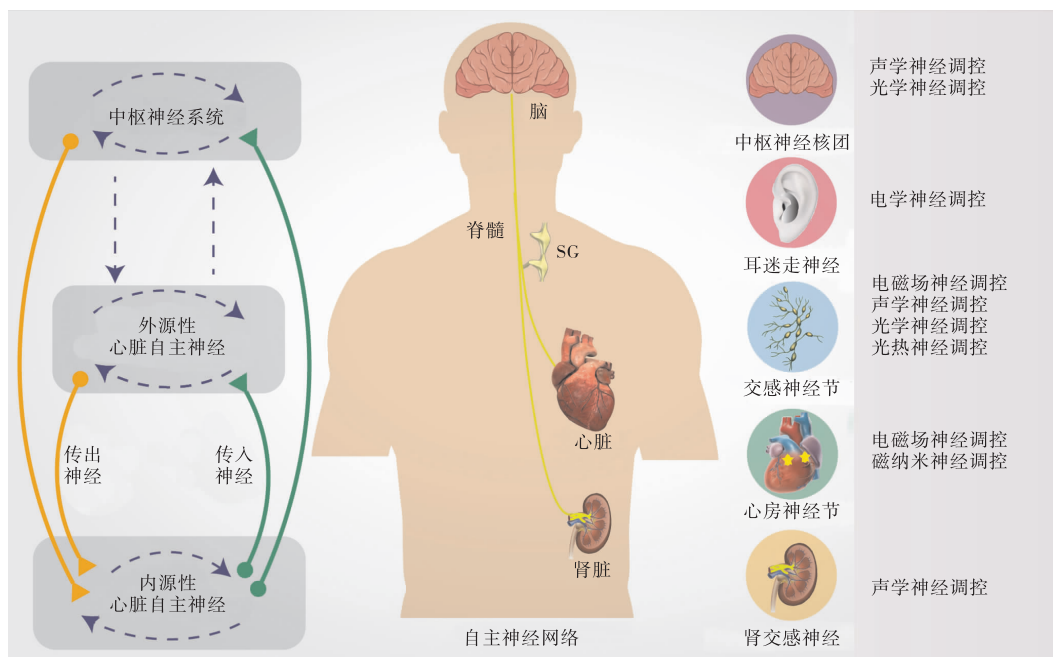


图 1 心脏自主神经环路和关键靶点及交叉调控技术

2 无创电学神经调控

神经系统通过电信号传导,大量的自主神经电刺激手段用于治疗心血管疾病已广泛开展。针对自主神经环路中的多个靶点,开发了颈部迷走神经刺激、颈动脉窦电刺激和脊髓刺激等治疗方案。大量研究表明这些技术可起到调控自主神经保护心血管的作用,但都无法避免植入电池和神经电极,这些侵入性操作限制了临床的广泛应用。

为了解决这些植入的问题,研究人员将目光聚焦在耳迷走神经上。作为人体重要的迷走神经分支,耳缘迷走神经介导的无创迷走神经调控应运而生。耳支迷走神经受到刺激后,首先传入激活中枢的迷走神经核团,之后再通过颈部迷走神经等传出支影响心脏。2013 年, Yu 等^[3]首次通过对耳迷走神经进行经皮电刺激来治疗心律失常,通过固定在耳屏的鳄鱼夹以 80% 阈值(减缓窦性心率或房室传导所需的电压)进行低水平耳屏迷走神经刺激(low-level tragus nerve stimulation, LL-TS),结果表明,LL-TS 持续 3 h 可逆转快速心房起搏引起的心房重构,抑制心房颤动的诱发。在犬心肌梗死模型中,持续 90 d 的 LL-TS 可减轻心肌纤维化并抑制左心室重塑,同时也抑制 SG 活性,减少梗死边界区的电重构,甚至抑制室性心律失常

(ventricular arrhythmia, VA) 的发生^[4]。2015 年, Stavrakis 等^[5]首次将该设备用于临床阵发性心房颤动患者,以 50% 阈值的电压程度进行 1 h 的 LL-TS,可抑制心房颤动的持续时间和诱发,并减少炎症细胞因子。Yu 等^[6]进行了一项随机对照临床试验,针对 ST 段抬高型心肌梗死患者在球囊扩张时进行 2 h 的 LL-TS,抑制了心肌缺血再灌注损伤,减小了心肌梗死面积,降低了炎症标志物水平以及 VA 的发生率。LL-TS 具有非药物、无创、经济和可调节的优点,这表明它可能具有治疗各种心血管或炎症性疾病的广泛前景。但是,仍需进一步的基础研究和大规模临床试验来验证 LL-TS 在临床应用中的可靠性和安全性。由于其方便性,LL-TS 可应用于心血管疾病患者便携长期使用,以显著降低患者发病风险,改善预后,减轻社会医疗负担。

3 电磁学神经调控

3.1 电磁场神经调控

电磁场(electromagnetic field, EMF)治疗的原理是通过磁场产生电流,非侵入性地激活和抑制部分区域的神经元活性,已被临床应用于缓解癫痫、帕金森病和抑郁症等神经系统疾病^[7]。先前的研究^[8]表明,磁刺激可能通过改变自主神经活动来影响心律的变化。

频率 < 300 Hz 的低频电磁场 (low-frequency EMF, LF-EMF) 可抑制心律失常的发生, 但高频电磁场刺激可能诱发心律失常。Wang 等^[9] 证明 LF-EMF 可能通过抑制心房神经节 (内源性心脏自主神经节) 的神经活动来预防心房颤动。此外, SG 是心脏交感神经系统中的一个关键节点, 抑制其活性可抵抗心律失常并防止心脏损伤。LF-EMF 在犬模型中可实现诱导 SG 活性降低和 VA 发生率降低, 其机制还可能与血管内一氧化氮合成以及抗氧化和抗炎特性相关^[10]。2020 年, Markman 等^[11] 对 5 例持续性室性心动过速患者进行了经皮磁刺激, 这是该技术的首次人体试验, 连接到磁刺激系统的线圈被放置在第七颈椎棘突的侧面, 靠近 SG 的位置。EMF 以左斜方肌活动阈值的 80% 进行 60 min 刺激, 治疗后 48 h 内持续性室性心动过速负荷下降, 室性心动过速发生率降低。

3.2 磁纳米神经调控

EMF 也可用作引导靶向传输的方式, 针对循环系统的阻塞, 包括动脉粥样硬化斑块, 通过磁纳米颗粒携带溶栓药物靶向到局部, 增强治疗效果。血管内给予具有神经毒性的 N-异丙基丙烯酸酯单体或钙剂的超顺磁性纳米颗粒可磁靶向到心房神经节, 随后释放神经毒性药物来降低其神经活性, 借助这种新型靶向给药系统可用于血管内靶向自主神经去神经, 治疗与心脏自主神经系统亢进相关的心律失常^[12]。

EMF 刺激可以“集中”或“全身”的方式应用于人体, 头、颈和胸部是“集中”刺激最常见的区域。LF-EMF 的安全性和有效性在多种医疗条件下得到了证明。由于许多患者同时患有一系列复杂的心血管疾病, 因此这种设备可同时实现多种目标, 应用前景广阔。总而言之, 在未来, 这些设备可能会填补常规医疗护理的空白, 不幸的是, 仍缺乏显示临床益处的数据, 应进行充分的对照临床试验来证明其潜在有效性。

4 声学神经调控

4.1 声学神经调控——脑心环路

超声作为一种传递能量的载体, 具有良好的穿透性、靶向性且无电离辐射。超声可通过热效应、空化和声辐射力等生物效应发挥治疗作用, 治疗性超声成为近年来越来越受关注的技术, 包括体外治疗性超声和血管内超声, 已成功应用于皮肤、神经、肿瘤等领域^[13]。Yao 等^[14] 构建了一个由超声成像换能器和聚焦超声 (频率 3.8 MHz) 组成的导管消融系统, 在犬模型中通过经食管超声消融 SG, 实验组的心脏搏动 QT 间期低于假手术组和基线组, 成功破坏神经节组织。随后, 研究人员研究了频率为 1 MHz 的低强度聚焦超

声对中枢和外周交感神经节的影响。研究^[15] 结果表明, 聚焦超声可抑制神经节中 c-fos 蛋白的表达和减少梗死周围的炎症, 减弱交感神经功能, 显著减少 VA 的发生。

4.2 声学神经调控——肾交感神经靶点

肾交感神经是自主神经系统环路上的重要靶点, 去肾神经术 (renal denervation, RDN) 可显著影响心脏等其他器官。基于超声的热效应, 已成功开发出经导管超声消融装置, 如 Paradise RDN 系统, 使用球囊导管来输送超声换能器, 在血管周围 1~6 mm 处进行环形消融。多中心 RADIANCE-HTN SOLO 研究^[16] 中经导管超声消融术可在无药物辅助和不良事件的情况下降低患者的动态高血压。随后, RADIANCE-HTN TRIO 研究^[17] 进一步证明, 超声消融可降低耐药性高血压患者的动态血压。对比发现超声消融比射频消融更能显著降低血压, 潜在的原因可能是消融目标位于血管外, 倾向于选择穿透性高的、累积热效应的方式来消融肾交感神经^[18]。

此外, 体外聚焦超声 RDN 系统也在研发中。Wang 等^[19] 通过具有中心同轴传感器换能器的球形超声换能器 (频率 0.98 MHz) 用于构建非侵入性 RDN 消融系统。在犬模型上工作 27.4 min 后, 血压和血浆去甲肾上腺素水平显著降低, 组织学检查显示神经纤维断裂和神经元坏死。之后 10 例高血压患者接受非侵入性 RDN 治疗 9 min, 随访六个月后患者动态血压降低, 左室射血分数改善, 且无并发症^[20]。Surround Sound™ 系统提供了更快的非侵入式超声 RDN 系统。由 220 个相位元件组成的相控阵换能器允许在 2.8 min 内均匀消融肾动脉周围半径为 6 mm 的球体上的 14 个区域。共有 69 例持续性高血压患者参加了 WAVE I、II、III 系列研究^[21], 这些研究显示患者的血压显著降低; 此外, 在 1 年的随访中, 患者肾脏结构和功能良好, 无严重并发症。未来, 还需更多的研究来进一步阐明超声消融的最佳靶点。同时, 个体化差异也对超声 RDN 提出了很高的要求, 包括检测和定位设备。

4.3 声遗传学神经调控

神经具有多种机械敏感性离子通道, 可感受人体内血管压力、肌肉张力等, Ibsen 等^[22] 在 2015 年首先提出了声遗传学的概念, 将超声和机械敏感性离子通道结合起来, 具有很高的神经调控准确性和特异性。Duque 等^[23] 发现, 在细胞中瞬时受体电位 A1 (transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1) 对频率为 7 MHz 的超声敏感, 将 TRPA1 基因转移到小鼠大脑的特定皮层区域进行超声刺激, 钙成像和电生理检测显示, 只有表达 TRPA1 基因的神经元被超声刺激激

活,这表明基于 TRPA1 的声遗传学可有效地调节哺乳动物神经元。众所周知,TRPA1 等机械敏感性离子通道不仅在中枢神经系统中表达,且分布在心脏^[24],因此,有理由推测基于机械敏感性离子通道的声遗传学神经调控可能是心脏神经调控的一种潜在策略。

5 光学和光热神经调控

5.1 光学神经调控

临床上光照治疗新生儿高胆红素血症过程中,出乎意料地发现患者心率变异性显著降低^[25]。因此,Wang 等^[26]将 610 nm 波长的光源固定在中枢下丘脑室旁核表面,并给予 30 min 的光照,证明了光疗通过抑制交感神经活动和炎症反应对心脏缺血再灌注损伤和心肌梗死的保护作用。针对 SG 的光疗已被证明可缓解神经性疼痛并稳定心率变异性,Sato 等^[27]使用半导体激光器对患者进行 SG 光照,通过皮肤照射波长为 810 nm 的激光 5 min,可减少室性期前收缩次数。

2006 年,Zhang 等^[28]首次提出并定义了光遗传学。随着光遗传学的快速发展,其已成为神经研究领域的一个非常重要的组成部分。目前,人们越来越关注心脏的光遗传学刺激及其在心律调节中的转化潜力,包括基于光遗传学的心脏起搏、再同步和除颤。Nyns 等^[29]通过腺相关病毒在大鼠心肌细胞中表达对红光敏感型的视紫红质离子通道。然后将这些心脏置于 Langendorff 装置中研究发现,照明终止了 97% 的单形性室性心动过速和 57% 的多形性室性心动过速,而在无照明的情况下这一比例为 0。Yu 等^[30]通过腺相关病毒载体将古细菌视紫红质光敏蛋白转染到犬的 SG 中,通过黄绿光照(565 nm)产生神经抑制作用。这项研究表明,光遗传学技术能可逆性地抑制交感神经活动,稳定心室的电生理,降低梗死诱导的 VA 发生率。

5.2 光热神经调控

光照的同时也会带来热能,神经也表达一系列的热敏离子通道,这也为直接调控神经奠定基础。借助于光热纳米材料可通过近红外光实现局部精准的微创神经光热调控。Ye 等^[31]将金纳米颗粒注射到 SG 组织中并接受 5 min 808 nm 近红外光照射,交感神经功能和神经活性受到抑制,从而降低了心肌缺血诱导的 VA 发生率。之后 Zhang 等^[32]进一步借助共价有机框架纳米材料实现近红外光二区 1 064 nm 的光热调控,达到穿透深度更深,光热效率更好的神经调控。这种微创光热神经调控不仅可精确控制神经活性,还可通过近红外光介导的神经调控应用于深层组织,且无需病毒转染,具有很好的转化潜力。

6 自供电技术与闭环调控策略

6.1 自供电神经调控技术

美中不足的是,这些器件都依赖于外部的能源供

应,需要的电池一般刚性强、体积较大、使用寿命较短,给患者带来不便,更严重的是更换电池需进行相应的手术,增加了患者的经济负担和风险。自 Wang^[33]首次成功制备了压电和摩擦电纳米发电机以来,基于纳米发电机的自供电技术因其能将环境中的机械能转化为电能而受到了全世界的广泛关注。Zhang 等^[34]构建了一个基于压电纳米发电机的自供电迷走神经刺激装置,可成功地从犬的颈动脉搏动中获取生物机械能并转化为电能刺激颈部迷走神经,调控自主神经。Zhou 等^[35]构建了一种基于摩擦电纳米发电机无线自供电光遗传调节系统,利用人体运动能量供电,实现了光遗传神经调控所需的有效光学照明。长期调控可显著减轻心肌梗死诱导的交感神经重构,改善心室功能障碍、减小梗死面积、增加电生理稳定性。虽然只是一个初步的探索,但这些工作为设计自供电神经调控器件提出了一种有见地的策略。

6.2 闭环神经调控策略

纳米发电机不仅可供能,还可通过感受细微的形变转换为电信号的形式实现自驱动的传感监测,具有高灵敏度、实时响应和柔性可穿戴等优异的特点。纳米发电机可将心脏跳动转化为电脉冲,通过示波器直接展示出心脏的节律,大量研究显示这些心电信号具有一定的诊断价值^[36]。此外,纳米发电机还可用来监测血压、汗液电解质等生物信息。Sun 等^[37]设计了一种混合纳米发电机,可实现闭环自供电迷走神经调控系统,可实时监测患者的脉搏波状态,并在心房颤动发展过程中自动进行刺激脉冲。“监测-调控”一体化的闭环调控能基于个体的状态实时调整刺激参数,实现治疗最优效果并减少副作用。总的来说,这种基于纳米发电技术的闭环策略有望用于自我供电,智能化、便携性管理和治疗慢性疾病。

7 总结

借助多学科的交叉融合,神经调控技术快速发展,特别是功能性纳米材料能以极低的侵入性实现精准、动态的神经调控。借助多学科交叉,神经调控装置的微型化和可穿戴化也为实现个性化和智能化的闭环神经调控开辟新途径。

参考文献

- [1] Giannino G, Braia V, Griffith Brookles C, et al. The intrinsic cardiac nervous system: from pathophysiology to therapeutic implications [J]. *Biology (Basel)*, 2024, 13(2): 105.
- [2] Herring N, Kalla M, Paterson DJ. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias: current concepts and emerging therapies [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(12): 707-726.
- [3] 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.
- [4] 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.
 - [5] Stavrakis 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.
 - [6] 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.
 - [7] Rosson S, de Filippis R, Croatto G, et al. Brain stimulation and other biological non-pharmacological interventions in mental disorders; an umbrella review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 139:104743.
 - [8] Soltani D, Samimi S, Vasheghani-Farahani A, et al. Electromagnetic field therapy in cardiovascular diseases; a review of patents, clinically effective devices, and mechanism of therapeutic effects[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(2):72-78.
 - [9] Wang S, Zhou X, Huang B, et al. Noninvasive low-frequency electromagnetic stimulation of the left stellate ganglion reduces myocardial infarction-induced ventricular arrhythmia[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:30783.
 - [10] Lai Y, Zhou X, Guo F, et al. Non-invasive transcutaneous vagal nerve stimulation improves myocardial performance in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(7):1821-1834.
 - [11] Markman TM, Hamilton RH, Marchlinski FE, et al. Case series of transcutaneous magnetic stimulation for ventricular tachycardia storm[J]. *JAMA*, 2020, 323(21):2200-2202.
 - [12] Yu L, Scherlag BS, Dormer K, et al. Targeted ganglionated plexi denervation using magnetic nanoparticles carrying calcium chloride payload[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(10):1347-1358.
 - [13] Zhang D, Wang X, Lin J, et al. Multi-frequency therapeutic ultrasound; a review[J]. *Ultrason Sonochem*, 2023, 100:106608.
 - [14] Yao Y, Qian J, Rong S, et al. Cardiac denervation for arrhythmia treatment with transesophageal ultrasonic strategy in canine models[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(2):490-499.
 - [15] Xiang C, Cheng Y, Yu X, et al. Low-intensity focused ultrasound modulation of the paraventricular nucleus to prevent myocardial infarction-induced ventricular arrhythmia[J]. *Heart Rhythm*, 2024, 21(3):340-348.
 - [16] Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10137):2335-2345.
 - [17] 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.
 - [18] Fengler K, Rommel KP, Blazek S, et al. A three-arm randomized trial of different renal denervation devices and techniques in patients with resistant hypertension (RADIOSOUND-HTN)[J]. *Circulation*, 2019, 139(5):590-600.
 - [19] Wang Q, Guo R, Rong S, et al. Noninvasive renal sympathetic denervation by extracorporeal high-intensity focused ultrasound in a pre-clinical canine model[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(21):2185-2192.
 - [20] Rong S, Zhu H, Liu D, et al. Noninvasive renal denervation for resistant hypertension using high-intensity focused ultrasound[J]. *Hypertension*, 2015, 66(4):e22-e25.
 - [21] Neuzil P, Ormiston J, Brinton TJ, et al. Externally delivered focused ultrasound for renal denervation[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(12):1292-1299.
 - [22] Ibsen S, Tong A, Schutt C, et al. Sonogenetics is a non-invasive approach to activating neurons in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8264.
 - [23] Duque M, Lee-Kubli CA, Tufail Y, et al. Sonogenetic control of mammalian cells using exogenous transient receptor potential A1 channels[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):600.
 - [24] Ding Q, Liu X, Qi Y, et al. TRPA1 promotes the maturation of embryonic stem cell-derived cardiomyocytes by regulating mitochondrial biogenesis and dynamics[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1):158.
 - [25] Javorka K, Mat'ášová K, Javorka M, et al. Mechanisms of cardiovascular changes of phototherapy in newborns with hyperbilirubinemia[J]. *Physiol Res*, 2023, 72(S1):S1-S9.
 - [26] Wang S, Wu L, Li X, et al. Light-emitting diode therapy protects against ventricular arrhythmias by neuro-immune modulation in myocardial ischemia and reperfusion rat model[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):139.
 - [27] Sato T, Kamada R, Koizumi T, et al. Refractory ventricular tachycardia in a patient with a left ventricular assist device successfully treated with stellate ganglion phototherapy[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(12):1977. e1-1977. e3.
 - [28] Zhang F, Wang LP, Boyden ES, et al. Channelrhodopsin-2 and optical control of excitable cells[J]. *Nat Methods*, 2006, 3(10):785-792.
 - [29] Nyns ECA, Kip A, Bart CI, et al. Optogenetic termination of ventricular arrhythmias in the whole heart: towards biological cardiac rhythm management[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(27):2132-2136.
 - [30] Yu L, Zhou L, Cao G, et al. Optogenetic modulation of cardiac sympathetic nerve activity to prevent ventricular arrhythmias[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(22):2778-2790.
 - [31] Ye T, Lai Y, Wang Z, et al. Precise modulation of gold nanorods for protecting against malignant ventricular arrhythmias via near-infrared neuromodulation[J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(36):1902128. 1-1902128. 9.
 - [32] Zhang L, Guo F, Xu S, et al. AIEgen-based covalent organic frameworks for preventing malignant ventricular arrhythmias via local hyperthermia therapy[J]. *Adv Mater*, 2023;e2304620.
 - [33] Wang ZL. Piezoelectric nanogenerators—Their principle and potential applications[J]. *Physics*, 2006, 35(11):897-903.
 - [34] Zhang YZ, Zhou LP, Gao XY, et al. Performance-enhanced flexible piezoelectric nanogenerator via layer-by-layer assembly for self-powered vagal neuromodulation[J]. *Nano Energy*, 2021, 89(Pt A):106319.
 - [35] Zhou L, Zhang Y, Cao G, et al. Wireless self-powered optogenetic system for long-term cardiac neuromodulation to improve post-MI cardiac remodeling and malignant arrhythmia[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(9):e2205551.
 - [36] Tang W, Sun Q, Wang ZL. Self-powered sensing in wearable electronics—A paradigm shift technology[J]. *Chem Rev*, 2023, 123(21):12105-12134.
 - [37] Sun Y, Chao S, Ouyang H, et al. Hybrid nanogenerator based closed-loop self-powered low-level vagus nerve stimulation system for atrial fibrillation treatment[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2022, 67(12):1284-1294.

收稿日期:2024-03-26