

· 综述 ·

心脑血管疾病的治疗新策略:激活压力感受性反射

张丽丽¹, 刘爱军², 陈磊¹, 宋洪涛¹ (1. 福州总医院药学科, 福建 福州 350025; 2. 第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 我国心脑血管疾病的发病人数和死亡人数持续升高, 动脉压力感受性反射 (arterial baroreflex, ABR) 功能受损与许多心脑血管疾病 (如高血压、心衰等) 的发生、发展密切相关。美国 CVRx 公司研发的 Barostim neoTM 仪器可以实现慢性刺激颈动脉窦处的压力感受器, 激活压力反射, 从而降低血压和心率, 用于治疗顽固性高血压、心衰、终末期肾损伤等疾病。其治疗疾病的主要机制是抑制交感神经系统和肾素-血管紧张素系统, 增强迷走神经的活动, 进而改善压力感受性反射敏感性 (baroreflex sensitivity, BRS) 和心率变异性, 恢复关键脏器的结构和功能。

[关键词] 压力感受性反射激活疗法; 心脑血管疾病; 机制

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)04-0294-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.002

New strategy for cardio-cerebrovascular diseases: baroreflex activation therapy

ZHANG Lili¹, LIU Aijun², CHEN Lei¹, SONG Hongtao¹ (1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital, Fuzhou 350025, China; 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] The incident number and death toll of cardio-cerebrovascular diseases increase continuously in China. The impairment of arterial baroreflex (ABR) is closely related to the genesis and development of cardio-cerebrovascular diseases (such as hypertension and chronic heart failure). Barostim neoTM (by American CRVx, Inc) can reduce blood pressure and heart rate by electrically stimulating carotid sinus baroreceptors and activating baroreflex. Therefore, it can be used to treat resistant hypertension, heart failure and end-stage renal disease, etc. The mechanism of baroreflex activation therapy (BAT) includes inhibiting sympathetic nervous system and rennin-angiotensin system, and increasing the activity of vagus nerve. Thus it improves baroreflex sensitivity and heart rate variability, and restores the structure and function of key organs.

[Key words] baroreflex activation therapy; cardio-cerebrovascular diseases; mechanism

随着人口老龄化, 我国心脑血管疾病的发病人数和死亡人数持续增加。2013年, 脑卒中和缺血性心脏病已位列我国公民死因的前两位^[1]。美国高血压委员会的报告指出, 高血压是心脑血管疾病的危险因素, 并且血压越高, 患者发生脑卒中、心肌梗死和心力衰竭 (心衰) 的危险也越大^[2]。

动脉压力感受性反射 (arterial baroreflex, ABR) 可以缓冲血压的升高和降低, 进而调节心血管活动。ABR 的功能可以被量化, 用压力感受性反射敏感性 (baroreflex sensitivity, BRS) 表示。以往的临床研究结果表明 ABR 功能受损和心血管疾病密切相关。相比正常人群, 高血压患者 BRS 低下,

并且 BRS 越低, 病情越严重^[3,4]; 美国心脏病学会杂志上的一项临床研究结果也表明, 心衰患者 BRS 低下, 并且心衰病情越严重, 其 BRS 越低^[5]。因此, 激活压力反射, 恢复受损的 ABR 功能, 可用于心脑血管疾病的治疗。

1 激活压力感受性反射疗法

根据 ABR 反射原理^[6], 激活压力反射疗法 (baroreflex activation therapy, BAT) 通过刺激颈动脉窦附近的压力反射感受器, 激活压力反射, 抑制交感活化, 促进迷走神经活动增加, 进而降低心率和心收缩力, 使心排出量减少, 扩张血管, 降低血压。美国 CVRx 公司首次设计并生产出第一代可植入性压力反射起搏器: Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System, 简称 Rheos。它由脉冲产生器 (×2, 类似起搏器)、电极 (×2)、导线 (×2) 和体外遥控设备 (×1) 构成, 可经手术植入到双侧颈动脉窦

[作者简介] 张丽丽, 博士, 主管药师。研究方向: 药理学、临床药学。
Tel: 18950341386; Email: zhangll325@163.com

[通讯作者] 宋洪涛, 博士, 主任药师。研究方向: 药剂学、临床药学。
Tel: (0591) 22859459; Email: sohoto@vip.163.com

附近,持续电刺激颈动脉窦,激活压力反射。脉冲的幅度、频率等参数均可以根据患者的降压效应进行体外遥控设置。第一代设备体积较大,且需要双侧植入^[7],随后,CVRx公司改进并生产了性能更优的第二代起搏器:Barostim neoTM system(图1)。相比第一代而言,其体积更小,并且电极减为1个,这样只需要将电极植入到单侧颈动脉窦附近,在锁骨下方开创一个更小的“皮下口袋”用于固定脉冲产生器。它的植入过程与第一代 Rheos 相似,但更为简单。如无特殊说明,本综述所引用的临床试验均是以第二代起搏器为基础进行的^[8]。

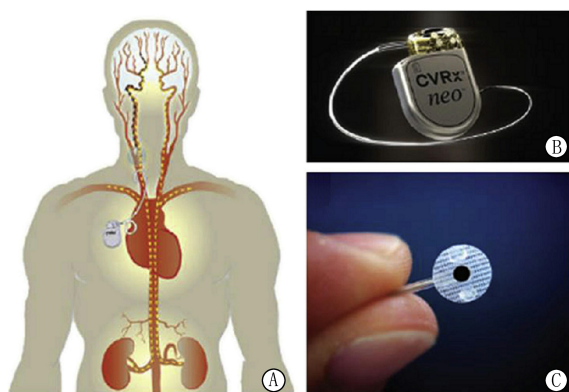


图1 第二代可植入性压力反射起搏器(Barostim neoTM system)

2 BAT对顽固性高血压的治疗效果

如果在最大耐受剂量下联合应用至少3种降压药(必须含利尿药)仍无法将血压控制在140/90 mmHg(慢性肾病和糖尿病患者则为130/80 mmHg)以下,称为顽固性高血压,占高血压患病总人群的20%~30%,危害公众健康,增加医疗保险负担^[9]。随着我国进入人口老龄化阶段,顽固性高血压的患病率也会持续增加。

Hoppe等^[10]利用Barostim neoTM system对30名女性顽固性高血压患者进行了为期半年的BAT疗法。受试者的入选标准是在入选前1个月稳定服用至少3种降压药(其中一种为利尿药)仍无法将血压控制在140/90 mmHg以下;并且,血压是在仪器植入前2周经过连续2次测量(间隔24 h)所得。主要的排除标准是继发于其他疾病(睡眠呼吸暂停除外)的高血压、压力反射传导障碍或者自主神经病变、植入前3个月出现心肌缺血、不稳定性心绞痛、昏厥和脑血管病。在患者单侧颈动脉窦附近植入Barostim neoTM system,植入后先使仪器保持关闭状态,以利于伤口愈合,2周后开启仪器,进行BAT。对仪器参数(脉冲的幅度、宽度、频率)实行

个体化调整,以达到最佳治疗效果。在整个试验中,医师尽可能使患者的用药方案保持不变。治疗前患者的收缩压是(172±20) mmHg,舒张压是(99.5±13.9) mmHg。经过治疗,收缩压降低了(26.0±4.4) mmHg,舒张压降低了(12.4±2.5) mmHg。入试前肾交感神经切除的患者经过治疗使血压降低了(22.3±9.8) mmHg。整个治疗过程中,约10%的患者在围术期出现了“仪器口袋”血肿、抓伤伤处、植入侧出现间歇性疼痛等不良反应。在长期治疗中,3%的患者出现植入处附近间歇性疼痛。这些不良反应都与操作不当有关,与系统无关,并且经过诊治都能得以解决,并没有留下后遗症^[10]。

3 BAT对心衰的治疗效果

心衰是各种心脏疾病导致的心肌受损,表现为左心、右心或全心功能障碍,心室充盈或者射血能力减弱。高血压和冠心病是心衰的主要病因,随着全球进入老龄化社会及高血压等心血管疾病患病率的增加,心衰的患病率也日益攀升。尽管药物和仪器治疗能够改善心衰患者的临床病程,但心衰的致残率和致死率依然很高^[11]。

在心衰早期,心肌细胞受损导致心肌收缩力减弱,心输出量下降,这会过度激活交感神经和肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS),起到代偿作用。但随着时间的延长,这会引引起持续性心率加快,全身小动脉强烈收缩,后负荷和耗氧量增加,水、钠潴留,血容量增加,产生静脉淤血,导致心肌肥厚、心律失常甚至猝死^[12,13]。有研究表明心衰患者的BRS显著低于正常人群^[5]。BAT疗法可以抑制交感神经,兴奋迷走神经,改善BRS,降低血压,抑制RAS的激活,增加肾脏排泄功能,并改善心脏肥大^[10]。因此,BAT很有希望能治疗心衰。

Abraham等^[14]对146名左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)降低的心衰(HF-rEF)患者进行了BAT是否可有效治疗心衰的临床试验。受试者入选标准是根据纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心脏功能分级被划分为Ⅲ级,射血分数≤35%的心衰患者。要求患者长期使用心衰指南(guideline-directed medical therapy, GDMT)推荐的药物治疗,即利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂或者血管紧张素Ⅱ受体阻断剂及β受体阻断剂。其他入选标准包括:静息心率60~100次/min,SBP≥100 mmHg,6 min步行距离在150~450 m和肾小球滤过率≥30 ml/(min·1.73 m²)等。排除标准是随机分组

45 d内出现 NYHA IV级心衰并伴有急性肺水肿,入选前3个月内出现不稳定性心绞痛、心肌缺血、昏厥、脑血管事件或者心脏骤停,入选前3个月内安装了心脏除颤器或者6个月内接受了心脏再同步治疗。受试者被随机分为对照 GDMT组(70名)和 GDMT+BAT组(76名)。术后1个月启动 Barostim neo™ system,并多次随访,调整脉冲参数,以达到最佳的治疗效果,同时不存在不良反应。由于每名患者的电极-压力感受器接触面是独特的,所以每个人的仪器参数也是独特的。6个月后,相对 GDMT组,GDMT+BAT组的 NYHA 评级、MLWHFQ QoL 评分(Quality of life evaluated by Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire)、6 min 跑步距离均得到了显著改善,患者的住院时间和次数明显减少。GDMT+BAT组54%的受试者 NYHA 评级至少改善了1级,而 GDMT组则只有24%。N-末端B型利钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)是心衰的生物学标记物,也可用来评估心衰的严重程度和预后,NT-proBNP水平越高,则心衰越严重^[15]。GDMT+BAT治疗组的血浆 NT-proBNP降低,而 GDMT组则升高了,两组差异显著($P=0.02$)。BAT治疗的神经和心血管不良反应发生率仅为2.8%。这些结果均表明,BAT治疗 HF-rEF是安全、有效的。

4 BAT对终末期肾病伴顽固性高血压患者的治疗效果

终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)是慢性肾脏疾病的最终阶段,近年来发病率呈不断上升趋势,患者年病死率可达22.8%^[16]。高血压和 ESRD都伴随交感活化,对于进行血液透析的 ESRD患者,交感活化与 ESRD心血管事件的致残率和致死率密切相关^[17,18]。Beige等^[19]对7名伴有顽固性高血压的 ESRD患者进行了为期1年的BAT治疗。患者的平均诊室血压从(194±28) mmHg下降到(137±16) mmHg,随机血压从(167±30) mmHg下降到(137±24) mmHg;而且,患者服用的高血压药物种类也从5(4~9)种减少到3(1~4)种($P=0.01$);少数患者报告了颈部异物感或者吞咽困难的不良反应,这主要与治疗的强度和模式有关。因此,调整仪器参数可以解决这些不良反应问题。这些结果表明,BAT疗法可能会安全有效地降低伴有顽固性高血压的 ESRD患者的血压。高血压是 ESRD高病死率和心血管事件的危险因素^[20]。BAT能抑制交感神经,降低血压。因此,

BAT很可能会降低 ESRD患者的心血管事件发生率,改善肾功能,延长生存时间。

5 BAT对顽固性高血压伴糖代谢异常患者的治疗效果

不同降压药对糖代谢异常的影响不同。 β 受体阻断剂和噻嗪类利尿药在降压的同时可加重胰岛素抵抗,增加患2型糖尿病的风险^[21,22];而交感神经系统的中枢抑制剂莫索尼定,则可以通过增加骨骼肌血流量改善糖代谢^[23]。BAT对伴有糖尿病的顽固性高血压患者是否可以在降压的同时影响糖尿病病情呢?

Wallbach等^[24]对30名顽固性高血压(10名伴有糖尿病)患者进行了为期6个月的BAT治疗,并监测了治疗前后患者的血压、体重、BMI、空腹血糖、胰岛素、C-肽、糖化血红蛋白、2 h糖耐量期间血糖浓度、HOMA-IR, HOMA- β , IS_{Quick1}等指标,发现BAT疗法除了可以使收缩压和舒张压均降低约10 mmHg外,还显著降低患者的空腹血糖,对其他指标没有影响。这说明BAT对机体的代谢状态并没有明显改善,但无不利影响。该项研究存在一定的局限性:一是样本量较小;二是在临床试验期间,医师根据患者的血压对部分患者调整了高血压用药方案,并不能排除降压药的改变对机体代谢的影响;三是该项研究并没有用金标准(糖钳实验)来评估胰岛素敏感性。这些局限性可能会掩盖部分BAT对代谢的改善。但至少我们目前可以肯定的是,BAT可以有效降低血压,且不加糖代谢异常。

6 BAT治疗心血管疾病的机制

6.1 抑制交感神经系统 交感神经可以调控心脏的输出量、血管阻力、血压和心率,在心血管稳态方面发挥重要作用。交感的过度活化表现在许多心脑血管疾病(如高血压、心衰)和代谢性疾病(如糖尿病、肥胖、代谢综合征)中^[25]。

BAT通过激活压力感受性反射可以抑制交感神经系统,降低血压和心率。DEBuT-HT临床试验证实了BAT对交感神经的急性抑制效果。BAT疗法进行几分钟后就能显著降低血压和肌肉交感神经活动^[7]。Lohmeier等^[26]在比格犬上的实验表明,3周的BAT可以持续性地抑制去甲肾上腺素向血浆的溢出,抑制中枢交感神经活动,降低血压,同时不激活肾素-血管紧张素系统。

6.2 抑制肾素-血管紧张素系统 在BAT进行过程中,肾交感神经活动的降低和肾素分泌的减少使

得血压持续性降低,避免其反弹。对血压正常的比格犬进行为期3周的BAT疗法可使其血压降低20 mmHg,但不增加肾素的分泌^[27]。

6.3 降低肾小球滤过率 在Rheos Pivotal临床试验中,受试对象是顽固性高血压患者。BAT能够降低高肾小球滤过率(GFR)患者的GFR,但对低GFR患者的GFR无影响^[28]。对肥胖型高血压伴有肾高滤性的比格犬进行BAT治疗,在降压的同时能够使GFR降低约10%^[29]。肾小球的高滤过能够逐渐导致肾损伤,降低肾脏的排泄功能,加重高血压病情。长期BAT治疗可降低GFR,对顽固性高血压患者(特别是伴有肥胖的)而言,能起到保护肾脏、延缓高血压的发展等有利作用^[10,30]。

6.4 BAT改善心脏自主神经活动 ABR可以动态地改变中枢传入信号的强弱,调控交感-迷走平衡,进而缓冲因心脏规律性搏动而造成的血压波动。而Rheos和Barostim neoTM system向颈动脉窦压力感受器传送的是非搏动性的电信号。这就容易使人产生BAT会打乱生理学压力反射功能的顾虑。DEBut-HT临床试验结果表明BAT并不打乱压力反射的生理功能,不产生直立性低血压,同时还能够改善心脏的结构和功能,如减少左心房的尺寸、左心室壁的厚度和每搏做功量,增加射血分数等^[31]。以往的研究表明,迷走功能低下在BRS和心率变异性的受损过程中扮演了重要角色,BAT可以恢复迷走神经系统的功能,进而改善BRS和心率变异性^[32]。Gronda等^[33]对11名HF-rEF患者进行了为期近2年的BAT研究,发现BAT除了降低肌肉交感神经活动外,还能显著改善BRS和心率变异性,减少患者的住院时间和次数,增加射血分数。

7 展望

由于ABR功能受损与许多心脑血管疾病都密切相关,在不远的未来,BAT会应用于更多心脑血管疾病的治疗,如充血性心力衰竭和心绞痛。BAT同时存在一些不足^[34],例如,BAT需要借助外科手术将仪器植入到颈动脉窦附近,会使一部分患者难以接受;目前脉冲的参数都是根据经验设置的,不分昼夜,而我们需要设计出更好的设备以适应血压和心率的昼夜节律。有望改进的是将BAT仪器形成一个封闭的负反馈调节环路,通过监测血压而不断自动调整仪器参数,以实现最佳的血流动力学,这将为高血压的治疗开创一个全新的时代。

【参考文献】

- [1] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators . Global , regional , and national life expectancy , all-cause mortality , and cause-specific mortality for 249 causes of death , 1980-2015 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet* , 2016 , 388 (10053) : 1459-1544 .
- [2] Chobanian AV , Bakris GL , Black HR , et al . The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention , Detection , Evaluation , and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report [J]. *JAMA* , 2003 , 289 (19) : 2560-2572 .
- [3] Dauphinot V , Kossovsky MP , Gueyffier F , et al . Impaired baroreflex sensitivity and the risks of new-onset ambulatory hypertension , in an elderly population-based study [J]. *Int J Cardiol* , 2013 , 168 (4) : 4010-4014 .
- [4] Grassi G , Seravalle G , Brambilla G , et al . Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension [J]. *Int J Cardiol* , 2014 , 177 (3) : 1020-1025 .
- [5] Pinna GD , Maestri R , Capomolla S , et al . Applicability and clinical relevance of the transfer function method in the assessment of baroreflex sensitivity in heart failure patients [J]. *J Am Coll Cardiol* , 2005 , 46 (7) : 1314-1321 .
- [6] 苏定冯 . 动脉压力感受性反射与心血管疾病 [M] . // 苏定冯 , 缪朝玉 , 主编 . 心血管药理学 . 2版 . 北京 : 科学出版社 , 2010 : 101-109 .
- [7] Heusser K , Tank J , Engeli S , et al . Carotid baroreceptor stimulation , sympathetic activity , baroreflex function , and blood pressure in hypertensive patients [J]. *Hypertension* , 2010 , 55 (3) : 619-626 .
- [8] Shen MJ , Zipes DP . Interventional and device-based autonomic modulation in heart failure [J]. *Heart Fail Clin* , 2015 , 11 (2) : 337-348 .
- [9] Acelajado MC , Calhoun DA . Resistant hypertension , secondary hypertension , and hypertensive crises : diagnostic evaluation and treatment [J]. *Cardiol Clin* , 2010 , 28 (4) : 639-654 .
- [10] Hoppe UC , Brandt MC , Wachter R , et al . Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile : results from the Barostim neo trial [J]. *J Am Soc Hypertens* , 2012 , 6 (4) : 270-276 .
- [11] Mozaffarian D , Benjamin EJ , Go AS , et al . Heart disease and stroke statistics — 2016 update : A report from the American Heart Association [J]. *Circulation* , 2016 , 133 (4) : e38-360 .
- [12] Forfar JC . Neuroendocrine activation in congestive heart failure [J]. *Am J Cardiol* , 1991 , 67 (12) : 3C-5C .
- [13] Keivanidou A , Fotiou D , Arnaoutoglou C , et al . Evaluation of autonomic imbalance in patients with heart failure : a preliminary study of pupillomotor function [J]. *Cardiol J* , 2010 , 17 (1) : 65-72 .
- [14] Abraham WT , Zile MR , Weaver FA , et al . Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail* , 2015 , 3 (6) : 487-496 .

[1] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators .