

· 综述 ·

脊髓电刺激治疗心血管疾病的应用进展

赵圣刚 江力勤

脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)是指将 SCS 器的电极安放于椎管的硬膜外间隙,通过电流刺激脊髓后柱的传导束和后角感觉神经元,从而达到治疗疼痛或其它疾病目的的一种方法^[1-2]。SCS 装置包括一个电极、一个脉冲发生器和延长导线,目前已被国外疼痛康复科广泛应用于治疗各种类型的疼痛(心绞痛、复杂区域疼痛综合征、缺血性肢体疼痛、腹痛、宫颈癌痛等)^[1-10]。近期研究表明,SCS 可增加缺血区域血流灌注,降低心肌耗氧量,减少心绞痛发作次数和程度^[1-14];改善心脏收缩功能和同步性运动功能^[15-20];调节心脏自主神经再平衡,抑制心脏内在自主神经活性^[21-30]等。在此,本文就 SCS 在缓解心绞痛症状、改善心功能、抑制心律失常等方面的应用进展做一综述。

顽固性心绞痛

顽固性心绞痛的患病率目前尚无准确数据。据推测,欧洲每年新发病例 3 万~10 万,美国新发病例 5 万~20 万。人群特征为男性多发,平均年龄 64~70 岁,前期多有心肌梗死病史、经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)或冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)病史^[1-2]。目前临床上的治疗措施主要有新型药物 II 选择性抑制剂(伊伐布雷定)、胸腔交感神经节切除、SCS、激光心肌血管重建术、基因治疗、干细胞移植、心脏康复等^[3]。美国心脏病学院/美国心脏学会的心绞痛诊治指南也将 SCS 列为顽固性心绞痛 II b 类推荐治疗方法^[4]。

经检索,发现采用 SCS 治疗顽固性心绞痛的临床研究较多,结果提示 SCS 可将患者的心绞痛发作次数降至原有次数的 45%~85%,硝酸酯类药物使用量下降约 75%~95%,与此同时,心绞痛每次的持续时间及再次发作时间显著减少,患者的生活质量得到提升,活动耐量增加,6 min 步行距离增长,住院次数和住院天数减少^[4-5]。Meta 分析认为 SCS 是治疗顽固性心绞痛的一种有效、安全的方法,在 3 个月内的治疗效果优于激光心肌血管重建术,两者在减少心绞痛再次发作时间、改善患者生活质量方面的作用相似^[6]。有研究报道,SCS 可显著降低入院率,减少住院天数和医疗费用^[7]。SCS 缓解顽固性心绞痛的机制主要是抑制疼痛信号感知与神经传导^[8-12]、调整自主神经活性^[9,12]、增加脑实质部位血供^[9,13]、增加冠脉血流^[1,10-11,14]等。

一、抑制疼痛信号感知与神经传导

SCS 可增加心肌中神经递质(去甲肾上腺素、神经肽、内皮素、肾上腺素)浓度,从而增强组织抗缺血能力,显著提

高心绞痛阈值^[8]。同时,SCS 可促进镇痛物质(β -内啡肽)释放,抑制疼痛信号感知^[1]。此外,SCS 还可促进脊髓背根神经元抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -amino butyric acid, GABA)释放,进而降低兴奋性神经递质(谷氨酸、天冬氨酸)水平,从而抑制神经元活性,降低脊髓丘脑束神经元动作电位幅度和放电频率,抑制脊髓丘脑束向高级神经中枢传递^[9-10]。SCS 还可促进脑干下传至脊髓背根神经纤维释放 5-羟色胺及去甲肾上腺素,抑制脊髓神经元活性,调控疼痛信号下传通路^[11]。在脊髓背根局部给予 GABA 受体拮抗剂可减弱甚至消除 SCS 对谷氨酸和天冬氨酸的抑制作用,而亚治疗剂量的 GABA-B 受体激动剂(氯苯氨丁酸)和腺苷 A1 受体激动剂可促使机体对 SCS 从无反应状态变为有反应状态^[10-11]。此外,SCS 也可通过类胆碱系统起到镇痛作用,鞘内注射可乐定、M 受体激动剂可促使机体对 SCS 从无反应状态变为有反应状态,提示 SCS 可同时通过 GABA 系统和类胆碱能系统起作用^[12]。

二、自主神经调控

SCS 可减弱全身交感神经张力、抑制心脏内在自主神经活性。SCS 治疗后,全身儿茶酚胺活性降低。多项研究认为,SCS 可提高心肌内儿茶酚胺含量,抑制与缺血心肌细胞凋亡相关的 α 1-蛋白激酶 C 和 β -蛋白激酶 A 信号通路,从而起到缺血预适应作用^[9,12]。

三、增加脑实质部位血供

利用正电子发射计算机断层摄影术(positron emission tomography and computed tomography, PET-CT)、功能性核磁共振及脑磁图描记等手段检查后,发现 SCS 可通过降低交感神经活性和促进降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)释放导致血管扩张,增加下丘脑和双侧丘脑旁导水管周围灰质区域血供,这些区域主要调控的是交感神经活性和疼痛感知传递过程,推测其镇痛机制可能与此有关^[9,13]。

四、增加冠脉血流或降低心肌耗氧量

Wu 等^[14]研究认为,SCS 持续应用 12 个月后,心肌内甲氧基异丁基异腈呈像水平明显升高,但初期 3 个月内未见改变,经 PET-CT 发现 SCS 可增加缺血区域心肌血流灌注。除此之外,也有研究认为 SCS 对缺血区域血流无影响。上述结论产生矛盾的原因可能是入组人数较少、随访时间差异及评价手段不同等。SCS 可增加心肌内 β -内啡肽含量、增强其与心肌 μ 受体结合所产生的局部类鸦片物质作用,从而使心肌耗氧量降低,使供氧与需氧达到再平衡^[1,10-11]。

心力衰竭

心力衰竭易导致自主神经功能失衡,造成交感神经活性高于迷走神经活性,导致儿茶酚胺释放增加,引起细胞钙超载,引发细胞坏死和纤维化^[15-17]。SCS 可引起脊髓神经传入纤维活性增强,其通过中枢反射活动来降低交感神经活性,帮助迷走神经

保持紧张性,降低外周阻力,增加心脏做功有效性,降低心脏耗氧量,增加心脏搏出量,从而降低缺血性心律失常的发生率^[15-20]。

目前,对于 SCS 改善心功能的研究主要为动物研究。Lophire 等^[19]利用心梗和快速起搏制作心力衰竭犬模型,应用 SCS 治疗 5 周后,发现可显著改善犬的左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),其血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)及儿茶酚胺浓度低于对照组。短期 SCS 刺激 15 min 后,即可显著改善 LVEF 和心室内压力变化率,而心脏整体活动和局部活动的同步性明显优于对照组。停止 SCS 刺激 5 周后仍存在明显的后遗效应,研究对象的自发性室速发生率显著降低^[18]。其他研究所得出的结论同样支持上述观点^[17,20]。

心律失常

心脏的神经支配呈现出复杂的层次性网络结构,包括心脏内在自主神经系统、心外胸腔神经节(星状神经节、胸腔自主神经节)和中枢神经(脊髓、脑干)等结构^[21-22]。脑干神经节发放的冲动通过心脏交感神经节前纤维,再传递至星状神经节和心脏神经节,交感神经传入的冲动由背根神经元传递至脑干和下丘脑等部位,所以交感神经冲动的传入及传出均涉及到脊髓通路。心脏迷走神经起源于脑干和颈部神经节,最终投射至迷走神经节和心脏神经节^[21-25]。在一些病理状态下,如心肌梗死和心力衰竭时,可引起自主神经功能失衡,导致跨壁复极离散和空间复极离散增大,心电活动不稳定,诱发心律失常^[21-30]。

Grimaldi 等^[21]持续给予患者 T₃ 节段 SCS 后,发现患者室速事件发生率显著下降,并呈时间依赖性,这一变化在缺血性心脏病患者人群中更为显著,推测可能与 SCS 纠正交感与副交感神经神经失衡(心率变异性降低)、降低易发机制(如 T 波幅度和离散度降低)有关。SCS 可消除因刺激纵膈神经所诱发的房性心律失常,其通过多种机制纠正自主神经重构,稳定心肌电活动和细胞活性^[22-23]。综上所述,SCS 可通过纠正心脏自主神经重构^[24-28]、调控心脏内在自主神经活动^[29-30]来发挥抗心律失常作用。

一、纠正自主神经重构

有研究发现,给予 T₁ ~ T₅ 节段 SCS 15 min 后,可显著延长左房和右房有效不应期,其延长时间分别为 (21 ± 14) ms 和 (29 ± 12) ms,但 PR、QT 间期和基本心律周期长度未见改变,SCS 组房颤诱发率和房颤时限较对照组显著下降,房颤复发时间延长,心肌交感神经芽生标志物较对照组升高 2 倍,心脏交感神经密度较对照组升高 3 倍,副交感神经密度基本相同,提示 SCS 可引起心脏自主神经重构^[24-26]。

有较多学者对 SCS 通过何种途径调控心脏电生理活动展开了研究。Olgim 等^[27]发现,切除双侧星状神经节后给予 SCS,基本心动周期(basic cyclelength, BCL)由 (474.0 ± 22.3) s 升至 (501.0 ± 22.7) s, AH 间期由 (67.0 ± 4.8) s 延长到 (71.0 ± 5.1) s。给予星状神经节远端低频率电刺激,可缩短 BCL 和 AH 间期,提示其呈刺激频率和刺激强度依赖性,远端刺激的同时辅以 SCS 可延长窦性心动周期和 AH 间期,随着刺激频率和强度增加,该效应更明显。双侧迷走神经离断后,给予断段远端刺激可延长 BCL 和 AH 间期,同时给予 SCS 后, BCL 和 AH 间期不能进一步延长。双侧星状神经节离断并给予迷走神经刺激后,

BCL 和 AH 间期延长,在此基础上给予 SCS 可使 BCL 和 AH 间期进一步延长。双侧迷走神经离断及星状神经节离断后,同时给予 SCS 不能延长 BCL 和 AH 间期。提示 SCS 可能通过迷走神经影响心脏电生理活动,其需在迷走神经保持完整的前提下才能发挥作用。也有研究认为,需在完整星状神经节与中央神经元连接基础上才能发挥增强迷走神经和减弱交感神经活性的作用,而这一效应与迷走神经完整性无关^[18-24]。

有研究认为,SCS 能降低交感神经紧张性,抑制脊髓丘脑束传递,减弱心脏内在神经活性,对高级中枢(下丘脑和脑干)产生类似于交感神经过度激活的效应,引起副交感神经反射性增强,纠正失衡的自主神经系统,从而发挥抗心律失常作用^[20-27]。也有研究认为,SCS 可增强副交感传出神经效应,使心房复极离散度明显增大,增加了迷走神经支配心房的激动面积,导致易发房性心律失常^[28]。

SCS 可通过抑制交感神经活性和(或)增强迷走神经紧张性来重新纠正失衡的心脏自主神经支配,但对于其是通过星状神经节完整性还是迷走神经完整性起作用还有待阐释。

二、稳定心脏内在自主神经系统

心脏内在神经过度激活可引起心肌电生理改变,引起室速或者室颤等。Armour 等^[29]研究发现,阻断前降支后,右房神经活性较基础值升高 69%,继续灌注 1.5 h 后再次阻断前降支,右房神经活性可升高至 95%,且升高速度较为迅速,30 ~ 45 s 即可达到峰值,再灌注初期神经活性仍偏高,5 ~ 10 min 后逐渐降低,15 min 后降低至基础值。采用 SCS 治疗未缺血处理的对照组,发现 30 s 内,对照组右房神经活性值降低,SCS 停止 20 ~ 25 min 后,其神经活性值逐渐升高,提示无论是否存在心肌缺血,SCS 均可抑制心脏内在神经活性。给予心脏药物(藜芦定)治疗后,其内在神经活性较前升高 124%,辅以 SCS 后仅升高 39%,切除双侧交感神经后,SCS 抑制心脏内在神经活性的效应消失,提示 SCS 可能通过交感神经传入及传出神经元,激活胸内神经元抑制性突触,迅速抑制心脏内在神经系统,星状神经节切除后,SCS 无法再发挥稳定心脏内在神经系统活性的作用^[30]。

问题及展望

目前,SCS 已被应用于治疗慢性疼痛,其前景广阔,但生理及神经治疗学机制尚未阐明。国内安装数目较少,其原因主要是一次性治疗的综合费用过高、器械价格昂贵。国内部分机构正在研制相同设备,未来上市后将有可能改变这一局面。利用 SCS 治疗心脏疾病(顽固性心绞痛、心力衰竭、心律失常)的相关研究国内尚少。由于前期研究中未统一规定纳入及排除标准,导致结果出现个体差异性,在今后的研究中需进一步改进,同时确立严格的安全观察制度,记录其有效性及可能出现的副作用。

参 考 文 献

- [1] Börjesson M, Andréll P, Mannheimer C, et al. Spinal cord stimulation for long-term treatment of severe angina pectoris: what does the evidence say[J]. Future Cardiol, 2011, 7(6): 825-833.
- [2] McGillion M, L'Allier PL, Arthur H, et al. Recommendations for advancing the care of Canadians living with refractory angina pectoris: a Canadian Cardiovascular Society position statement[J]. Can J Car-

- diol, 2009, 25(7):399-401.
- [3] Zipes DP, Svorkdal N, Berman D, et al. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization[J]. *Neuromodulation*, 2012, 15(6):550-558.
 - [4] Lanza GA, Barone L, Di Monaco A. Effect of spinal cord stimulation in patients with refractory angina: evidence from observational studies[J]. *Neuromodulation*, 2012, 15(6):542-549.
 - [5] Falowski S, Celii A, Sharan A. Spinal cord stimulation: an update[J]. *Neurotherapeutics*, 2008, 5(1):86-99.
 - [6] Bondesson SM, Jakobsson U, Edvinsson L, et al. Hospital utilization and costs for spinal cord stimulation compared with enhanced external counterpulsation for refractory angina pectoris[J]. *J Eval Clin Pract*, 2013, 19(1):139-147.
 - [7] Andréll P, Ekre O, Eliasson T, et al. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation versus coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris-long-term results from the ESBY study[J]. *Cardiology*, 2003, 99(1):20-24.
 - [8] Deer TR. Spinal cord stimulation for the treatment of angina and peripheral vascular disease[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2009, 13(1):18-23.
 - [9] Eckert S, Horstkotte D. Management of angina pectoris: the role of spinal cord stimulation[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2009, 9(1):17-28.
 - [10] Foreman RD, Linderorth B. Neural mechanisms of spinal cord stimulation[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2012, 107(1):87-119.
 - [11] Guan Y. Spinal cord stimulation: neurophysiological and neurochemical mechanisms of action[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2012, 16(3):217-225.
 - [12] Lind G, Linderorth B. Pharmacologically enhanced spinal cord stimulation for pain: an evolving strategy[J]. *Pain Manag*, 2011, 1(5):441-449.
 - [13] Lucas JM, Ji Y, Masri R. Motor cortex stimulation reduces hyperalgesia in an animal model of central pain[J]. *Pain*, 2011, 152(6):1398-1407.
 - [14] Wu M, Linderorth B, Foreman RD. Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies[J]. *Auton Neurosci*, 2008, 138(1-2):9-23.
 - [15] Lopshire JC, Zipes DP. Device therapy to modulate the autonomic nervous system to treat heart failure[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2012, 14(5):593-600.
 - [16] Singh JP, Kandala J, Camm AJ. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(2):77-85.
 - [17] Lopshire JC, Zipes DP. Spinal cord stimulation for heart failure: pre-clinical studies to determine optimal stimulation parameters for clinical efficacy[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014, 7(3):321-329.
 - [18] Liu Y, Yue WS, Liao SY, et al. Thoracic spinal cord stimulation improves cardiac contractile function and myocardial oxygen consumption in a porcine model of ischemic heart failure[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(5):534-540.
 - [19] Lopshire JC, Zhou X, Dusa C, et al. Spinal cord stimulation improves ventricular function and reduces ventricular arrhythmias in a canine postinfarction heart failure model[J]. *Circulation*, 2009, 120(4):286-294.
 - [20] Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR, et al. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model[J]. *Circulation*, 2005, 111(24):3217-3220.
 - [21] Grimaldi R, de Luca A, Kornet L, et al. Can spinal cord stimulation reduce ventricular arrhythmias[J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(11):1884-1887.
 - [22] Ardell JL, Cardinal R, Vermeulen M, et al. Dorsal spinal cord stimulation obtunds the capacity of intrathoracic extracardiac neurons to transduce myocardial ischemia[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 297(2):470-477.
 - [23] Lujan HL, Palani G, Zhang L, et al. Targeted ablation of cardiac sympathetic neurons reduces the susceptibility to ischemia-induced sustained ventricular tachycardia in conscious rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(5):1330-1339.
 - [24] Bernstein SA, Wong B, Vasquez C, et al. Spinal cord stimulation protects against atrial fibrillation induced by tachypacing[J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(9):1426-1433.
 - [25] 赵圣刚, 江力勤. 晚钠电流与心律失常[J]. *中华心律失常学志*, 2012, 16(5):392-395.
 - [26] 赵圣刚, 江力勤. 糖尿病自主神经病变与心律失常[J]. *临床心血管病学杂志*, 2014, 30(8):670-673.
 - [27] Olgin JE, Takahashi T, Wilson E, et al. Effects of thoracic spinal cord stimulation on cardiac autonomic regulation of the sinus and atrio-ventricular nodes[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13(5):475-481.
 - [28] Jacques F, Cardinal R, Yin Y, et al. Spinal cord stimulation causes potentiation of right vagus nerve effects on atrial chronotropic function and repolarization in canines[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(4):440-447.
 - [29] Armour JA, Linderorth B, Arora RC, et al. Long-term modulation of the intrinsic cardiac nervous system by spinal cord neurons in normal and ischaemic hearts[J]. *Auton Neurosci*, 2002, 95(1-2):71-79.
 - [30] Cardinal R, Pagé P, Vermeulen M, et al. Spinal cord stimulation suppresses bradycardias and atrial tachyarrhythmias induced by mediastinal nerve stimulation in dogs[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 291(5):1369-1375.

(修回日期:2015-04-20)

(本文编辑:凌 琛)