

本文引用: 汪诗林, 鲁 激, 王文端, 等. 迷走神经刺激在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(5): 369-374. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.05.001.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-05-0369-06

· 专家论坛 ·

## 迷走神经刺激在心血管疾病中的研究进展

汪诗林, 鲁 激, 王文端, 李 弘, 杨力明

哈尔滨医科大学基础医学院病理生理学教研室, 黑龙江省哈尔滨市 150086

[专家简介] 杨力明, 医学硕士, 工学博士, 理学博士后, 教授, 博士研究生导师。现任哈尔滨医科大学科研处处长, 兼任中国病理生理学会青年工作委员会副主任委员等。研究方向为生物医学工程介导的心血管疾病防治机制和应用基础研究, 以通信作者在 *Small*、*EBioMedicine*、*STTT*、*Hepatology*、*Journal of Pineal Research* 等国际刊物发表论文 20 多篇。先后主持国家自然科学基金 5 项, 获黑龙江省科学技术奖(自然科学奖)二等奖、黑龙江省杰出青年基金、黑龙江省青年科技奖、青年龙江学者、黑龙江省优秀科技工作者等荣誉称号。

[摘要] 迷走神经在维持生理稳态方面起着重要作用, 包括调节心脏功能的反射通路。迷走神经刺激的抗炎潜能越来越受到关注。该文综述了迷走神经刺激在心血管疾病治疗中的应用及可能的机制, 以期为中心血管疾病治疗提供新的治疗方法。

[关键词] 迷走神经; 迷走神经刺激; 心血管疾病; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



### Research progress of vagus nerve stimulation in cardiovascular diseases

WANG Shilin, LU Wei, WANG Wenduan, LI Hong, YANG Liming

Department of Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150086, China

[ABSTRACT] The vagus nerve plays an important role in maintaining physiological homeostasis, including reflex pathways that regulate cardiac function. The anti-inflammatory potential of vagus nerve stimulation receives increasing attention. This article reviews the application and possible mechanisms of vagus nerve stimulation in the treatment of cardiovascular disease, with the expectation that it will provide new therapeutic approaches for the treatment of cardiovascular disease.

[KEY WORDS] vagus nerve; vagus nerve stimulation; cardiovascular disease; atherosclerosis

迷走神经起源于双侧延髓, 多纤维延伸至颈静脉孔后汇聚成主干。迷走神经的上(颈)节和下(结)节分别位于颈静脉孔内或尾侧。迷走神经在结节神经节出现时, 其在解剖学上可沿颈尾缘方向分为颈段、胸段和腹段<sup>[1]</sup>。颈椎迷走神经产生多个分支, 包括心脏上支和主动脉支<sup>[2]</sup>。迷走神经离开颈动脉鞘进入胸腔后, 称为胸廓迷走神经。迷走神经心脏分支包括颈上、颈下心脏分支和起源于胸廓迷走神经的胸廓心脏分支<sup>[3]</sup>。来自左侧迷走神经的主动脉分支或减压神经含有支配主动脉弓的传

入纤维, 而来自右侧迷走神经的传入纤维则支配右侧头臂干分叉<sup>[4]</sup>。在纵隔内, 胸廓迷走神经提供胸廓心脏分支, 其主要位于主动脉弓和肺动脉干之间, 并沿冠状动脉支配心脏<sup>[3]</sup>。心脏迷走神经分支与交感干一起形成心神经丛, 从功能角度看, 右侧神经主要支配窦房结, 左侧神经主要支配房室结<sup>[5]</sup>。

迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)最早被应用于治疗癫痫。1951年, Dell等<sup>[6]</sup>发现刺激切断的迷走神经会引起丘脑的反应。1952年, 第一

[收稿日期] 2023-12-18

[修回日期] 2024-03-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82170469, 82070465)

[作者简介] 汪诗林, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail: 464693302@qq.com。通信作者杨力明, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail: limingyanghmu@163.com。

次在动物模型中证明了迷走神经刺激对马钱子碱引起的猫癫痫发作有抑制作用<sup>[7]</sup>。1985年,研究发现,刺激迷走神经会导致大脑电活动的改变,可用于终止犬类模型的癫痫发作<sup>[8]</sup>。虽然第一个人体迷走神经刺激器是由 Penry 等<sup>[9]</sup>在 1988 年植入,但直到 1994 年的人体临床试验中,迷走神经刺激才被证明可降低慢性癫痫患者癫痫发作频率。随访发现植入迷走神经刺激可编程设备后,癫痫发作频率降低了 47%<sup>[10]</sup>。

迷走神经刺激治疗的作用机制研究始于 21 世纪初,研究证明迷走神经刺激可以减轻内毒素引起的炎症反应,并明确了炎症反射通路<sup>[11-12]</sup>。刺激迷走神经可以调节炎症反射, $\alpha 7$  烟碱乙酰胆碱受体 ( $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor,  $\alpha 7$ nAChR) 是抑制促炎细胞因子释放的关键靶点<sup>[13]</sup>。已有研究证实迷走神经刺激可通过激活胆碱能抗炎途径抑制肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 缓解炎症性肠病和类风湿关节炎的症状<sup>[14-16]</sup>。基于此,迷走神经刺激被应用于多种试验,以确定其对各种疾病的影响,包括心血管系统疾病。

## 1 迷走神经刺激在心血管疾病中的应用

迷走神经刺激通过激活传入和传出通路,并根据不同纤维群的频率、脉宽和电流强度,在多个水平上影响心血管控制<sup>[17]</sup>。一般来说,心脏传出纤维的迷走神经刺激导致心率(窦房结负变时效应)、房室传导(房室结负向变传导效应)和心室收缩性(心室肌负向力效应)的降低<sup>[18-19]</sup>,右侧迷走神经刺激以变时作用为主,左侧迷走神经刺激以变传导作用为主<sup>[20]</sup>。迷走神经刺激可调节左心室功能,增加动作电位持续时间和有效不应期,两者均可降低细胞内钙离子浓度、心室收缩力和室壁运动<sup>[18,21-22]</sup>。下行传出投射的激活还可通过心脏内在神经系统的相互作用减轻交感神经兴奋,调节心-心反射,且可通过直接作用于心肌细胞发挥心脏保护作用<sup>[23]</sup>。迷走神经传入纤维的刺激会影响中枢反射,包括涉及交感神经和副交感神经传出到心脏的反射,例如,迷走神经刺激激活迷走神经压力感受器,抑制心迷走神经传出纤维以降低心率,同时抑制交感神经传出活动,并下调肾素-血管紧张素-醛固酮系统<sup>[18,23]</sup>。

### 1.1 心律失常

心脏骤停是指心脏射血功能的突然终止,具有高致死性,高质量的心肺复苏是目前主要的治疗手

段。心脏骤停的治疗具有高度时间依赖性,亟需寻找有效心肺复苏的新方法和新技术。研究人员已经开展了迷走神经刺激用于心脏骤停大鼠心脏复苏的临床前研究,当迷走神经刺激与自动体外除颤器 AED 联合应用于啮齿动物时,恢复自发循环的成功率为 90.91%,而单独使用 AED 的成功率为 83.33%,迷走神经刺激还可缩短心肺复苏的时间,减少达到心脏复苏所需的电击次数;在复苏过程中应用迷走神经刺激可以抑制交感神经网络对心脏的影响,从而提高除颤的疗效。接受迷走神经刺激的实验动物在心肺复苏后的心肌缺血发生率比没有接受迷走神经刺激的实验动物低,这与迷走神经刺激减低心率和心脏耗氧量有关;接受迷走神经刺激治疗的小鼠,72 h 存活率比未接受迷走神经刺激的小鼠高。研究者推测,迷走神经刺激的保护作用和抗炎作用可能与  $\alpha 7$ nAChR 有关<sup>[24]</sup>。

室性心律失常如心室颤动(ventricular fibrillation, VF)是导致心源性猝死的主要原因<sup>[25]</sup>。2014 年,研究发现迷走神经刺激可以直接调节猪和羊的左心室功能,与迷走神经刺激影响 VF 期间主频扩散有关,而主频是振幅最大、与心室收缩速率最直接相关的波形;迷走神经刺激还可以增加动作电位持续时间和有效不应期,从而降低细胞内钙离子浓度,进而降低心肌收缩性,减少左心室的室壁运动;此外,迷走神经刺激引起心室肌细胞的电不均性增加<sup>[26]</sup>。虽然迷走神经刺激对骤停心脏有明显的积极影响,但迷走神经刺激也可以引起血压显著降低,导致器官缺血<sup>[27]</sup>。

室性心律失常也被发现与迷走神经张力降低有关。在只受神经支配的兔心脏上进行的研究发现,交感神经张力增加可以诱发心律失常,而迷走神经刺激可减弱这些影响;机制上认为与心室有丰富的迷走神经支配,而迷走神经刺激可释放  $N_2O$ ,通过一个独立的氮能神经网络调节心脏生理有关;研究者在毒蕈碱阻断作用下测试了迷走神经刺激的有效性,结果发现迷走神经刺激仍然能够降低 VF 的发生率,同样在迷走神经刺激前用一氧化氮合酶抑制剂治疗也发现类似的效果<sup>[27]</sup>。有研究发现迷走神经张力降低是 VF 发展的一个影响因素,迷走神经刺激通过 G 蛋白偶联的内向整流型钾通道(G protein-coupled inward rectifying potassium channel, GIRK)影响心率;将迷走神经刺激应用于 GIRK 敲除小鼠模型时,未观察到显著的反应,表明 GIRK 对迷走神经刺激发挥作用是必要的<sup>[28-29]</sup>。最近的一项研究也证实 GIRK 的激活是迷走神经刺激出现心

率动力学变化的主要原因<sup>[30]</sup>。NO、GIRK 和 VF 之间的关系需要在临床前模型和临床试验中进一步探究。

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是一种心律失常,其特征是心房电活动不规则和紊乱,可抑制正常的窦性心律,易于形成心房栓子,进而增加栓塞性脑卒中的风险<sup>[31]</sup>。虽然 AF 的确切病因不清,但通常认为与交感神经和副交感神经张力失衡有关。已有研究表明,自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 在 AF 的启动和维持中起着重要作用;交感神经丛神经的过度激活被认为是 AF 风险增加的原因<sup>[32]</sup>。考虑到迷走神经刺激调节自主神经反应的作用,在临床前实验中,迷走神经刺激已被证明可以降低 AF 的风险<sup>[33]</sup>。

### 1.2 心力衰竭

迷走神经刺激已成为治疗心力衰竭的新方法<sup>[34]</sup>。研究者假设心力衰竭时交感神经和副交感神经系统之间存在异常,交感神经系统变得过度活跃,加重心力衰竭的进程<sup>[35]</sup>。交感神经系统的过度活跃引起交感神经信号传入增加,导致心脏迷走神经传出活动的紧张性和反射性抑制;同时交感神经系统的过度活跃也会导致左心室舒张功能障碍,并增加心血管风险。迷走神经刺激和  $\beta$  受体阻滞剂已被证明能显著改善心力衰竭动物的左心室血流动力学,并将死亡率从 50% 降低到 14%<sup>[35]</sup>。

研究表明,在冠状动脉微栓塞诱导心力衰竭的犬模型中,迷走神经刺激发挥心脏保护效应,且认为低水平迷走神经刺激通过抑制交感神经冲动、减少促炎细胞因子的释放、提高 NO 和心肌缝隙连接蛋白的表达,改善心力衰竭的症状<sup>[36]</sup>。Kishi 等<sup>[35]</sup>发现在各种动物模型中,迷走神经刺激可以改善左心室功能、抑制室性心律失常、心室重构和心源性猝死,而心率的降低、交感神经兴奋性降低和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的下调可能在改善心脏功能中发挥关键作用。心力衰竭患者的炎症标志物水平显著升高,迷走神经刺激被证明可以使促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$  和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的表达正常化,使其成为一种有前途的治疗方法<sup>[37]</sup>。

近年来,多项临床试验已证实迷走神经刺激对心力衰竭患者的疗效。在 59 名心力衰竭患者中使用迷走神经刺激,结果发现,无论刺激右侧还是左侧,都能引起心率的变化,并证明在人体使用迷走神经刺激调节自主神经系统是安全可行的<sup>[34,38]</sup>。迷走神经刺激可以改善心力衰竭患者的心脏重

构<sup>[36-37]</sup>。研究发现,与对照组相比,6 个月的迷走神经刺激改善左心室收缩功能,防止左心室进行性扩大,并改善心脏功能;但如果迷走神经刺激治疗 3 个月,心力衰竭患者的心脏功能在实验结束时恢复到原有水平,提示只有长期刺激才能发挥有效作用<sup>[36]</sup>。机制上,迷走神经刺激治疗可改善左心室射血分数,降低收缩期末和舒张期末容积,在不增加耗氧量的情况下降低前负荷,改善左心室功能;迷走神经刺激可降低肌细胞横截面积和氧扩散距离,同时显著增加毛细血管密度<sup>[37]</sup>。

### 1.3 心肌梗死

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是一种常见的心血管疾病,是冠状动脉内血栓形成导致冠状动脉血流急剧减少或中断引起的心肌缺血性坏死<sup>[39]</sup>。在猪、大鼠和犬的心肌梗死模型中,迷走神经刺激作为一种与其他治疗方案联合的潜在治疗方案已被探索。在缺血再灌注过程中应用迷走神经刺激,可改善心室功能,并显著减少室性心动过速和 VF 发作,这些保护特性可能与拮抗交感神经、抑制  $\beta$ -肾上腺素能信号和 I 型钙通道、减少活性氧产生和保护心肌连接蛋白有关<sup>[40]</sup>。此外,经皮迷走神经刺激被发现可有效改善心肌梗死后的心室重构<sup>[41]</sup>。迷走神经刺激可改善心肌梗死后大鼠的钙处理能力,进而提高心肌梗死后左心室射血分数,降低心肌间质纤维化程度;迷走神经刺激可降低血浆去甲肾上腺素和多巴胺水平,恢复心肌 SERCA2a、NCX1 和 PLB 等钙处理蛋白的表达<sup>[42]</sup>。

心肌梗死伴有心肌细胞的大量凋亡和炎症反应的激活,迷走神经刺激也被证明具有抗凋亡和抗炎作用,可将梗死面积减少 59%,与细胞色素 c 释放减少和白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4) 释放增加有关<sup>[43-44]</sup>。但同时研究发现,迷走神经刺激的应用时机对治疗效果至关重要,必须在缺血期间和再灌注开始前使用迷走神经刺激<sup>[44]</sup>。另一项研究发现,心肌梗死后给予迷走神经刺激的大鼠心肌组织 TNF- $\alpha$  表达显著降低;心肌梗死降低压力感受器的反射反应,而迷走神经刺激可将其恢复到基线水平;心肌梗死降低  $\alpha 7nAChR$  水平,接受迷走神经刺激的大鼠  $\alpha 7nAChR$  受体水平接近基线水平<sup>[45]</sup>。

### 1.4 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 被认为是由传统和非传统危险因素介导的慢性血管炎症<sup>[46]</sup>。动脉粥样硬化有许多已知的危险因素,包括高血压、吸烟、胰岛素抵抗、肥胖、高脂血症和代谢综合

征<sup>[47]</sup>。动脉粥样硬化特征包括内皮功能障碍、慢性炎症反应、脂质沉积和细胞凋亡伴钙化形成等。斑块破裂或斑块侵蚀,导致血栓栓塞,引发危及生命的急性心血管事件<sup>[48]</sup>。研究发现,与接受常规治疗的心绞痛患者相比,通过迷走神经刺激治疗的重症心绞痛患者心肌去甲肾上腺素能神经密度增加,心房微血管密度增加;此外,迷走神经刺激可减少服用血管舒张剂(甘油三硝酸酯)剂量,降低心率和血压,增加左心室射血分数,改善心电图异常指标;机制上认为心肌功能改善与迷走神经刺激导致去甲肾上腺素能活动减少有关,是否降低冠心病相关炎症标志物未被测试。Bernik 等<sup>[49]</sup>也证明迷走神经刺激能降低主动脉阻断后大鼠血清和心肌中 TNF- $\alpha$  的水平。

## 2 迷走神经刺激方式

目前迷走神经刺激包括侵入性颈迷走神经刺激、电针刺激和经皮耳缘迷走神经刺激等几种形式。侵入性颈迷走神经刺激被批准用于治疗癫痫、抑郁症、肥胖症和中风康复。迷走神经刺激系统植入左上胸部,并通过缠绕在迷走神经周围的一对半圆形螺旋电极和皮下隧道的电线连接到左颈迷走神经,手术通常在全身麻醉下 2 h 内完成<sup>[50-52]</sup>。体觉自主反射允许电针刺激在远端调节身体生理,如小鼠后肢 ST36 穴位的电针刺激可以激活迷走神经和肾上腺,从而调节免疫反应和炎症反应<sup>[53]</sup>。外耳传统上被认为是经典的迷走神经中枢的刺激点。外耳经皮迷走神经刺激可以激活迷走神经的传入通路,包括孤束核和蓝斑核。迷走神经刺激的刺激位置和频率可能会影响激活的脑区,不同的刺激位置可能会导致不同的效果<sup>[54]</sup>。

## 3 展望

迷走神经刺激在治疗多种心血管疾病方面似乎有很好的前景,在动物模型上展现出了不错的效果,但迷走神经刺激也很可能造成严重的心血管不良反应,且实验动物的治疗结果不会很快转化到临床应用,还需要大量试验确保迷走神经刺激的安全性和可靠性。迷走神经刺激的方式、强度、时间、频率都可能影响治疗效果,并且迷走神经刺激的具体机制和信号传导途径还需要进一步的研究和探索。例如,侵入性迷走神经刺激的装置对人体的影响,迷走神经刺激治疗是否会被其他神经影响,都需要

大量的实验来研究。但迷走神经刺激也提供了一种新的治疗方向,或许未来可以通过无需手术,仅通过体表的神经即可监测并治疗心血管疾病。

### [参考文献]

- [1] CMARA R, GRIESSENAUER C J. Chapter 27: anatomy of the vagus nerve[J]. *Nerves Nerve Inj*, 2015, 1: 385-397.
- [2] HAMMER N, LÖFFLER S, CAKMAK Y O, et al. Cervical vagus nerve morphometry and vascularity in the context of nerve stimulation: a cadaveric study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7997.
- [3] KAWASHIMA T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution[J]. *Anat Embryol (Berl)*, 2005, 209(6): 425-438.
- [4] BERTHOUD H R, NEUHUBER W L. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system[J]. *Auton Neurosci*, 2000, 85(1/3): 1-17.
- [5] THOMPSON N, MASTITSKAYA S, HOLDER D. Avoiding off-target effects in electrical stimulation of the cervical vagus nerve: neuroanatomical tracing techniques to study fascicular anatomy of the vagus nerve[J]. *J Neurosci Methods*, 2019, 325: 108325.
- [6] DELL P, OLSON R. Thalamic, cortical and cerebellar projections of vagal visceral afferences[J]. *C R Seances Soc Biol Fil*, 1951, 145(13/14): 1084-1088.
- [7] ZANCHETTI A, WANG S C, MORUZZI G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1952, 4(3): 357-361.
- [8] ZABARA J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1985, 61(3): S162.
- [9] PENRY J K, DEAN J C. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results[J]. *Epilepsia*, 1990, 31(S2): S40-S43.
- [10] BEN-MENACHEM E, MAÑON-ESPAILLAT R, RISTANOVIC R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First international vagus nerve stimulation study group[J]. *Epilepsia*, 1994, 35(3): 616-626.
- [11] BOROVIKOVA L V, IVANOVA S, ZHANG M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 458-462.
- [12] TRACEY K J. The inflammatory reflex[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 853-859.
- [13] PARRISH W R, ROSAS-BALLINA M, GALLOWITSCHE-PUERTA M, et al. Modulation of TNF release by choline requires  $\alpha 7$  subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling[J]. *Mol Med*, 2008, 14(9/10): 567-574.

- [14] CIRILLO G, NEGRETE-DIAZ F, YUCUMA D, et al. Vagus nerve stimulation: a personalized therapeutic approach for crohn's and other inflammatory bowel diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(24): 4103.
- [15] BONAZ B, SINNIGER V, HOFFMANN D, et al. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(6): 948-953.
- [16] KOOPMAN F A, CHAVAN S S, MILJKO S, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(29): 8284-8289.
- [17] KANIUSAS E, KAMPUSCH S, TITTEGEMEYER M, et al. Current directions in the auricular vagus nerve stimulation: A physiological perspective [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 854.
- [18] CAPILUPI M J, KERATH S M, BECKER L B. Vagus nerve stimulation and the cardiovascular system [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(2): 034173.
- [19] ELAMIN A B A, FORSAT K, SENOK S S, et al. Vagus nerve stimulation and its cardioprotective abilities: a systematic review [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(5): 1717.
- [20] TOSATO M, YOSHIDA K, TOFT E, et al. Closed-loop control of the heart rate by electrical stimulation of the vagus nerve [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2006, 44(3): 161-169.
- [21] GUIRAUD D, ANDREU D, BONNET S, et al. Vagus nerve stimulation: state of the art of stimulation and recording strategies to address autonomic function neuromodulation [J]. *J Neural Eng*, 2016, 13(4): 041002.
- [22] OTTAVIANI M M, VALLONE F, MICERA S, et al. Closed-loop vagus nerve stimulation for the treatment of cardiovascular diseases: state of the art and future directions [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 866957.
- [23] BUCKLEY U, SHIVKUMAR K, ARDELL J L. Autonomic regulation therapy in heart failure [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2015, 12(4): 284-293.
- [24] SUN P, WANG J G, ZHAO S, et al. Improved outcomes of cardiopulmonary resuscitation in rats treated with vagus nerve stimulation and its potential mechanism [J]. *Shock*, 2018, 49(6): 698-703.
- [25] AL-KHATIB S M, STEVENSON W G. Management of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death risk related to ischemic and nonischemic cardiomyopathy [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(6): 541-542.
- [26] NAGGAR I, NAKASE K, LAZAR J, et al. Vagal control of cardiac electrical activity and wall motion during ventricular fibrillation in large animals [J]. *Auton Neurosci*, 2014, 183: 12-22.
- [27] NG G A. Vagal modulation of cardiac ventricular arrhythmia [J]. *Exp Physiol*, 2014, 99(2): 295-299.
- [28] LEE S W, ANDERSON A, GUZMAN P A, et al. Atrial GIRK channels mediate the effects of vagus nerve stimulation on heart rate dynamics and arrhythmogenesis [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 943.
- [29] WINTER J, TIPTON M J, SHATTOCK M J. Autonomic conflict exacerbates long QT associated ventricular arrhythmias [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 116: 145-154.
- [30] LEE S W, KULKARNI K, ANNONI E M, et al. Stochastic vagus nerve stimulation affects acute heart rate dynamics in rats [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194910.
- [31] SALEH K, HALDAR S. Atrial fibrillation: a contemporary update [J]. *Clin Med (Lond)*, 2023, 23(5): 437-441.
- [32] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-322.
- [33] CHEN M X, YU L L, LIU Q M, et al. Low level vagus nerve stimulation is a non-invasive approach for anti-atrial fibrillation via preventing the loss of connexins [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179: 144-145.
- [34] KONSTAM M A, MANN D L, UDELSON J J E, et al. Advances in our clinical understanding of autonomic regulation therapy using vagal nerve stimulation in patients living with heart failure [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 857538.
- [35] KISHI T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction [J]. *J Cardiol*, 2012, 59(2): 117-122.
- [36] HAMANN J J, RUBLE S B, STOLEN C, et al. Vagus nerve stimulation improves left ventricular function in a canine model of chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(12): 1319-1326.
- [37] SABBAH H N, ILSAR I, ZARETSKY A, et al. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(2): 171-178.
- [38] NEARING B D, 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.
- [39] LIU X L, WANG L L, WANG Y, et al. Myocardial infarction complexity: a multi-omics approach [J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 552: 117680.
- [40] LAURITA K R, HIROSE M. Electrical vagal stimulation and cardioprotection [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(11): 1708-1709.
- [41] WANG Z, ZHOU X Y, SHENG X, et al. Unilateral low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation: a

- novel noninvasive treatment for myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 190: 9-10.
- [42] ZHANG Y H, CHEN A, SONG L, et al. Low-level vagus nerve stimulation reverses cardiac dysfunction and subcellular calcium handling in rats with post-myocardial infarction heart failure [J]. *Int Heart J*, 2016, 57 (3): 350-355.
- [43] BAZOUKIS G, STAVRAKIS S, ARMOUNDAS A A. Vagus nerve stimulation and inflammation in cardiovascular disease: a state-of-the-art review[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(19): e030539.
- [44] SHINLAPAWITTAYATORN K, CHINDA K, PALEE S, et al. Vagus nerve stimulation initiated late during ischemia, but not reperfusion, exerts cardioprotection via amelioration of cardiac mitochondrial dysfunction[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(12): 2278-2287.
- [45] KONG S S, LIU J J, HWANG T C, et al. Optimizing the parameters of vagus nerve stimulation by uniform design in rats with acute myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e42799.
- [46] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7 (1): 131.
- [47] FAN J L, WATANABE T. Atherosclerosis: known and unknown[J]. *Pathol Int*, 2022, 72(3): 151-160.
- [48] 陈芸儿, 张琦, 于宝琪, 等. 斑块侵蚀在急性冠状动脉综合征中的作用及机制研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(3): 190-198.
- CHEN Y E, ZHANG Q, YU B Q, et al. Research progress on the role and mechanism of plaque erosion in acute coronary syndrome [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31 (3): 190-198.
- [49] BERNIK T R, FRIEDMAN S G, OCHANI M, et al. Cholinergic antiinflammatory pathway inhibition of tumor necrosis factor during ischemia reperfusion [J]. *J Vasc Surg*, 2002, 36(6): 1231-1236.
- [50] BONAZ B, SINNIGER V, PELLISSIER S. The vagus nerve in the neuro-immune axis: implications in the pathology of the gastrointestinal tract [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1452.
- [51] FARMER A D, ALBU-SODA A, AZIZ Q. Vagus nerve stimulation in clinical practice [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2016, 77(11): 645-651.
- [52] UTHMAN B M. Vagus nerve stimulation for seizures[J]. *Arch Med Res*, 2000, 31(3): 300-303.
- [53] LIU S B, WANG Z F, SU Y S, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis [J]. *Nature*, 2021, 598(7882): 641-645.
- [54] BUTT M F, ALBUSODA A, FARMER A D, et al. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation[J]. *J Anat*, 2020, 236(4): 588-611.
- (此文编辑 文玉珊)