

轉譯醫學

新研究

調控自主神經治療心血管疾病

文·圖／內科部 心臟血管系 主治醫師 鍾偉信



在研究的領域中，轉譯醫學（Translational Medicine）是21世紀最重要的一種研究思維。以往，基礎醫學研究與臨床醫療近乎兩條平行線。轉譯醫學之概念最早由美國National Institute of Health提出，倡將具前瞻性的基礎研究「轉譯」至臨床應用。簡言之，轉譯醫學是最靠近臨床實務的一種研究方式。中醫大附醫內科系近年來亦有許多領先全國之轉譯醫學研究，在此文章中，筆者將藉由自身於美國加州加勒佛尼亞大學（UCLA）研究之經驗，與醫訊讀者分享轉譯醫學將如何在未來改變臨床心律不整之治療。（圖1）



圖1：筆者與UCLA Ajjola副教授（左四），在本院內科部張坤正副院長（左三）、張詩聖主任（左一）與林晏年副教授（左二）於UCLA心律不整中心之授獎與合影；右一為心室心律不整主任Jason Bradfield、右二心臟解剖科主任Shumpei Mori。

什麼是自律神經？該如何調控？ 目前在國內皆未有深入研究

自主神經或稱自律神經（Autonomic System, ANS）是腦部控制內臟之途徑。心臟的每一拍，每一秒的心跳皆由心臟與大腦交互溝通而維持平衡。心臟自律神經之研究已有100年的歷史，但是科學家們至今仍然無法完

全參透其奧秘。在門診經常會聽到患者提到「莫名心跳加速」「心臟跳比較用力」之不適，這些症狀在一般診所或是大眾媒體經常歸咎於「自律神經失調」。

然而，究竟什麼是自律神經失調？自律神經失調該如何治療？以及自律神經如何影響心律不整？目前在國內皆未有深入研究。

UCLA之心律不整中心（圖2），由Shivkumar教授與Ajijola主任所領導的「神經心臟部門（Neurocardiology）」擁有全世界最多的心臟自律神經之論文研究，以及最先進的自律神經介入技術。也因此，筆者在2021至2023年前往UCLA進修，也是全國首次有醫師至UCLA學習該領域之最先進技術。



圖2：筆者與Shivkumar教授（右二）於世界心律大會後餐敘之合影；UCLA新任心律不整主治醫師Peter Hanna（左二）與UCLA心臟外科研究醫師&醫學博士Joseph Hadaya（右一）皆為Shivkumar教授的學生。

新技術 1

利用心導管治療迷走神經暈厥

相信各位讀者身邊都有朋友可能因為久站，或是受到驚嚇而意識喪失（或稱暈厥）。此類患者於門診就診時，經常沒有檢查出特別的問題。根據臨床症狀，醫師多診斷為「迷走神經性暈厥」。迷走神經為第十對腦神經，也是大腦控制心臟最重要的神經。當迷走神經興奮時，能使心臟跳動速度變慢。然而，有些患者之迷走神經反射過於強烈，導致心跳暫停進而暈倒，此類疾病好發於年輕族群，有時能檢查出在暈倒時有心跳暫停數秒之異常。在以往，此類患者只有節律器置入的選項；對年輕患者而言，裝置節律器不僅影響外觀，亦影響其生活品質。而研究亦指出，節律器並無法完全減少症狀的發生。

為了解決此問題，開始有醫師嘗試用心導管技術去偵測心臟表層之副交感神經節

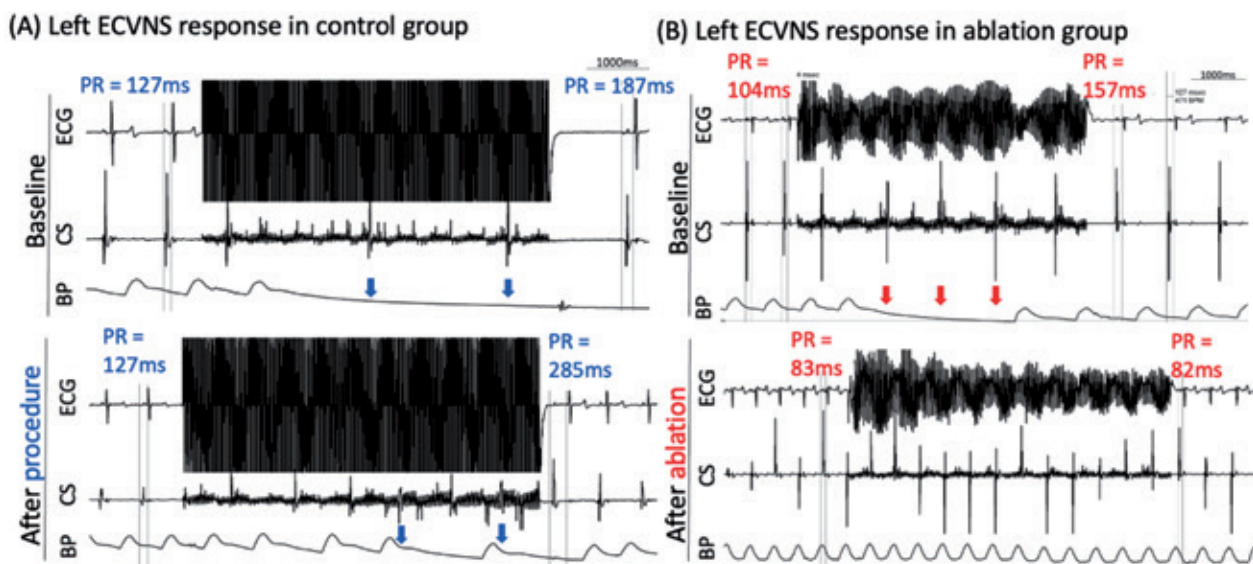


圖3：圖A+B上排為：顯示手術前，迷走神經刺激在對照組（藍色）與實驗組（紅色）造成心臟停止。圖A+B下排可以見到，在對照組（左下）中，迷走神經刺激仍然造成心跳停止，而經過電燒後，（右下）迷走神經刺激已對心臟沒有造成任何變化。



(Ganglionated Plexi)。利用心導管消融術，破壞心臟表層的副交感神經節，讓副交感神經無法控制心臟，進而減少暈厥之發生，目前已經有小規模隨機分派研究證明其治療效果。值得注意的是，該技術是否真正破壞了神經節，與其效果是否能持續，以及該術式如何影響交感神經皆沒有研究證據。

故筆者利用在UCLA研習期間，發展出世界第一例的大動物副交感神經節消融術動物模型（Cardioneuroablation），並藉由該動物模型驗證副交感神經節消融術，的確能讓副交感神經無法讓心臟產生心跳過慢之情形。可由圖3看到電燒前，直接以高頻率刺激副交感，造成心跳變慢，甚至暫停。而電燒之後，再度刺激副交感神經，已經不再出現心跳暫停之情形。此研究亦發現副交感神經節消融術，亦改變了交感系統與副交感系統的交互作用。此發現近日已刊登在心律不整重要期刊《Heart Rhythm》，亦為國內該領域最深入之研究。

新技術2

利用心導管治療難治性高血壓與致命性心室心律不整

高血壓為國人常見心血管疾病，亦與許多心血管疾病息息相關。雖然大多數患者使用少量抗高血壓藥物能獲得良好控制，但少數患者的高血壓則極難控制。此類高血壓稱為「頑固性高血壓」，意指高血壓的病人在服用了至少三種，包含其中一種為利尿劑的降血壓藥物之後，血壓仍大於140/90 mmHg，或者在糖尿病、慢性腎臟疾病（肌酸酐大於1.5mg/dL，或尿蛋白大於每日300mg）的病人身上，血壓仍大於130/80mmHg。此類患者需使用大量藥物，且影響健康甚鉅。

高血壓其中一樣重要致病機轉為腎素－血管收縮素系統（RAAS）。近來已經發展出利用心導管技術去破壞纏繞腎動脈之交感神經軸，已期望能抑制腎素－血管收縮素系統而降低血壓。然而大型的研究（Simplicity

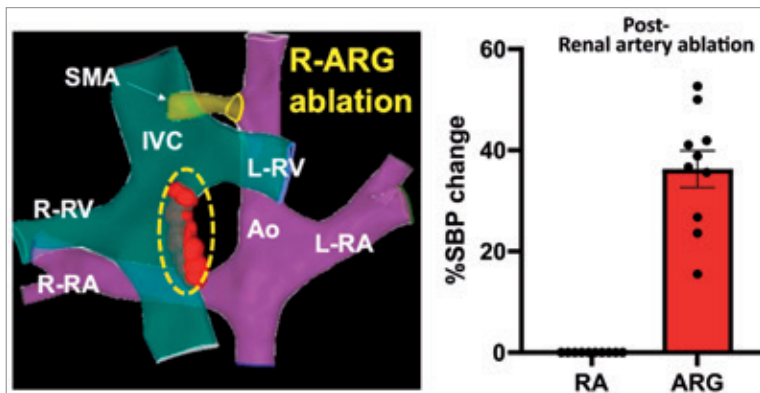


圖4：可以見到在立體定位下，左圖中腎動脈神經節之位置（紅色球體）。右圖可見到，在腎動脈電燒後，刺激腎神經節（ARG）仍會造成血壓上升。暗示只破壞腎臟動脈，並沒辦法抑制血壓上升之變化。



圖5：圖為Parasymp儀器，利用高頻率刺激，已證實能減少心房顫動與改善心臟衰竭症狀。

HTN-3) 發現，該治療並無法具有顯著降低血壓之效果。針對該項治療，筆者在UCLA研習期間，亦發展利用高頻率刺激偵側腎臟交感神經節，進而使用大動物模型，針對腎臟交感神經節電燒與腎動脈交感神經軸電燒進行研究。此術式證實，破壞交感神經節比交感神經軸更能有效抑制交感神經之活性，進而抑制腎素－血管收縮素系統與抑制致命性心律不整的產生。此研究亦為國內該領域最深入之研究，期望未來能運用在需要的患者身上。（圖4）

未來展望與結語

自律神經與心臟緊緊結合，科學家們仍然無法窺其全貌。在心律不整領域當中，自律神經扮演極為重要的角色。然而，國內對於該領域的研究仍較為落後，以耳屏（Tragus）刺激為例，非侵入性高頻率的刺激（圖5），在最新的研究中，展現出能抑制心房顫動與改善心臟衰竭的症狀，而國內亦尚未引進。期許在不久的未來，筆者能提供許多新治療選擇給更多有需求的患者。🌐

參考資料 & 圖片出處：

- 圖3：Chung WH, Masuyama K, Challita R, Hayase J, Mori S, Cha S, Bradfield JS, Ardell JL, Shivkumar K, Ajjjola O. Ischemia-Induced Ventricular Proarrhythmia and Cardiovascular Autonomic Dysreflexia After Cardioneuroablation. *Heart Rhythm*. 2023 Aug 8;S1547-5271 (23) 02557-2. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.08.001. Epub ahead of print. PMID: 37562487.
- 圖4：Hori Y, Temma T, Wooten C, Sobowale C, Tahmasian S, Chan C, Swid MA, Zuckerman JE, Peacock W, Ajjjola OA. Aorticorenal ganglion as a novel target for renal neuromodulation. *Heart Rhythm*. 2021 Oct;18 (10) :1745-1757. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.06.1192. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34182169.
- 圖5：Jiang Y, Po SS, Amil F, Dasari TW. Non-invasive Low-level Tragus Stimulation in Cardiovascular Diseases. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020 Jun 3;9 (1) :40-46. doi: 10.15420/aer.2020.01. PMID: 32637119; PMCID: PMC7330730.