

· 论著 ·

基于 $T > MIC$ 简易数学模型对二室模型的拓展适用性探讨美罗培南给药方案

陈瑶¹, 宋香清² (1. 湖南省娄底市中心医院药剂科, 湖南 娄底 417000; 2. 湖南省肿瘤医院药学部, 湖南 长沙 410013)

[摘要] **目的** 考察 $T > MIC$ 简易数学模型对二室模型的适用性, 简化 $T > MIC$ 计算过程, 并据此探讨美罗培南给药方案。**方法** 以美罗培南的推荐剂量和静脉输注时间分别为 0.5 h 与 3 h 设计 6 种临床常用方案 (0.5 g/次 q8 h 0.5 h、0.5 g/次 q8 h 3 h、1.0 g/次 q8 h 0.5 h、1.0 g/次 q8 h 3 h、2.0 g/次 q8 h 0.5 h、2.0 g/次 q8 h 3 h), 各方案分别与美罗培南对临床常见致病菌的 4 种 MIC 敏感性折点 (0.5、1、2、4 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 组合形成不同的 $T > MIC$, 每种方案的 $T > MIC$ 又可根据简易模型和二室模型计算, 结果形成不同方案下的 $T > MIC$ 对子, $T > MIC$ 差异采用配对样本 t 检验, 考察简易数学模型的拓展适用性。并根据简易模型计算 $T > MIC\%$, 以其达到 40% ~ 100% 探讨美罗培南对不同细菌感染的给药方案。**结果与结论** 简易模型可替代二室模型计算 $T > MIC$, 根据该模型从理论上可方便快捷地对美罗培南给药方案进行初判和模拟优化。

[关键词] $T > MIC$; 碳青霉烯; 美罗培南; 一室模型; 二室模型

[中图分类号] R978

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)04-0341-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.013

Meropenem regimens based on the simple mathematical model of $T > MIC$ for two-compartment model

CHEN Yao¹, SONG Xiangqing² (1. Department of Pharmacy, Loudi Central Hospital, Loudi 417000, China; 2. Department of Pharmacy, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, China)

[Abstract] **Objective** To simplify the calculation of $T > MIC$ and evaluate meropenem regimens based on the simple mathematical model of $T > MIC$ reported in literature for two-compartment model. **Methods** Six meropenem regimens were designed according to the recommended dose with the infusion duration of 0.5 h and 3 h. Four different MIC susceptibility breakpoint of meropenem against clinical microbiologic flora were used to formulate different $T > MIC$. Each $T > MIC$ was calculated by both the simple and two-compartment model of $T > MIC$. Meropenem regimens were evaluated for different bacterial infections based on the simple model of $T > MIC$ with 40% ~ 100% of the $T > MIC\%$ as the target. The t -test suggested no significant difference between the pairs of $T > MIC$ calculated by the two models. **Results and Conclusion** Simple model of $T > MIC$ can replace the two-compartment model. Meropenem regimens can be optimized based on this simple model of $T > MIC$ conveniently and quickly.

[Key words] times above MIC ($T > MIC$); carbapenem; meropenem; one-compartment model; two-compartment model

研究认为,美罗培南给药方案的血药浓度超过致病菌最低抑菌浓度的时间占给药间期的百分比 ($T > MIC\%$) 超过 40% 时,即具有良好的抗菌效应^[1]。但也有研究认为,时间依赖型抗生素 $T > MIC\%$ 超过 40% ~ 50% 的给药方案不仅对增加疗效贡献不大,反而增加全身不良反应的发生率和细菌耐药的概率^[2]。临床上如何根据 $T > MIC\%$ 的目标阈值方便快捷地制订一种较佳方案,这可能成为了一道难题。目前用于优化抗菌方案的流行方

法——蒙特卡罗模拟却需要相关软件支持,导致该法在应用上受限。既往文献建立的 $T > MIC$ 简易数学模型为我们初判与模拟优化方案带来了很大方便^[3-5]。但该模型是否适用于二室模型,我们还不得而知。对于体内处置过程趋于二室模型的美罗培南,应用 $T > MIC$ 的二室模型来计算可能更为准确,但存在二室模型的计算过程烦琐以及药动力学参数过多的问题。为考察 $T > MIC$ 简易模型对二室模型计算 $T > MIC$ 的拓展适用性(或 2 种计算方法的差异性),同时也为简化 $T > MIC\%$ 的计算以便方便快捷地初设和模拟优化方案,笔者对计算 $T > MIC$ 的简易模型和二室模型进行了比较,并据此探讨了美罗培南治疗临床常见致病菌感染的一系列给

[作者简介] 陈瑶, 学士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学. Tel: 18711161845; Email: sxqmaster@163.com

药方案,相关研究如下。

1 $T > MIC$ 计算的简易模型与二室模型

既往文献^[3-5]基于一室模型推导了等剂量、等间隔重复多次恒速静滴给药的任何一次给药后形成的药-时曲线内($T > MIC$)_n的简易模型。根据该模型,由于在一个既定的给药方案中, m (给药剂量)、 t_{in} (输注持续时间)、 τ (给药间隔)以及 n (给药次数)均可知, $(C_{max})_1$ 可根据药动学公式 $C = K_0(1 - e^{-kt}) / (K \cdot V_d)(t = t_{in})$ 计算得出;MIC 用敏感性折点计,具体可查阅美国临床和实验室标准协会(CLSI)公布的相关数据^[6]。该模型提示,只需知晓药物在体内的消除速率常数(K)和表观分布容积(V_d),即可计算任何一次给药后形成的药-时曲线内的 $T > MIC$,进而计算 $T > MIC\%$ 。

根据二室模型的血药浓度药动学公式可知,要计算 $T > MIC$,需已知 k_{12} (药物从中央室向周边室

转运的一级速率常数)、 k_{21} (药物从周边室向中央室转运的一级速率常数)、 k_{10} (药物从中央室消除的一级速率常数)和 V_1 (中央室表观分布容积),并先计算 α 和 β 值,然后再将该值代入二室模型血药浓度公式进行计算,根据 MIC 值的大小求算给药后血药浓度首次达到 MIC 的时间,以及从血药浓度峰值下降至 MIC 的时间,进而计算 $T > MIC$ 和 $T > MIC\%$ 。

2 美罗培南对常见致病细菌的 MIC 敏感性折点

美罗培南的抗菌谱广,对各种致病细菌的 MIC 差异较大。同时,由于临床常规药敏报告仅提供药物对某细菌是否敏感的定性结果,较少提供具体 MIC 值,而文献报道的 MIC 又存在地域、时间差异的局限性,故本研究以 MIC 敏感性折点计算。2016 年 CLSI 公布的美罗培南对临床常见致病细菌的敏感性折点见表 1^[6]。

表 1 美罗培南对临床常见致病细菌的敏感性折点($\rho_B/\mu g \cdot ml^{-1}$)

致病菌种类	肠杆菌科	铜绿假单胞菌	不动杆菌属	葡萄球菌属	嗜血杆菌属	链球菌属	脑膜炎奈瑟菌	厌氧菌
敏感(S)	≤ 1	≤ 2	≤ 2	≤ 4	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.25	≤ 4
中介(I)	2	4	4	8	—	—	—	8
耐药(R)	≥ 4	≥ 8	≥ 8	≥ 16	—	—	—	≥ 16

注:“—”表示尚不存在或罕见耐药菌株,故除“敏感”外没有任何其他种类

3 两种模型计算 $T > MIC$ 的比较及基于简易模型的 $T > MIC\%$

3.1 方法 采用配对样本 t 检验对两种模型计算 $T > MIC$ 的结果差异进行比较。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.2 实例分析 以文献^[7]中使用美罗培南的病例分析:男性患者 45 岁,体重 60 kg,血肌酐值 $72 \mu mol/L$,根据该文献有关 PK 参数的估算方法,结果美罗培南在患者体内的清除率 $CL = 14.74 L/h$ 、 $V_1 = 9.27 L$ 、 $V_2 = 12.60 L$ 、 $k_{12} = 2.01/h$ 、 $k_{21} = 1.48/h$ 、 $k_{10} = 1.59/h$ 、 $\alpha = 4.56$ 、 $\beta = 0.52$ 。因总表观分布容积 $V_d (V_d = V_1 + V_2)$ 为 $21.87 L$,故简易模型中 $K (K = CL/V_d)$ 为 $0.674/h$ 。 K_0 根据给药剂量和输注持续时间计算,简易数学模型中 $(C_{max})_1$ 根据 K_0 和输注持续时间计算。

3.3 结果 比较用两种模型计算 $T > MIC$ 是否存在差异。研究显示,等剂量的美罗培南采用 3 h 延长输注,较 30 min 输注 $T > MIC$ 明显延长^[8]。根据

该药推荐剂量,结合上述输注持续时间,设计 6 种临床常用方案:0.5 g/次 q8 h 0.5 h(A)、0.5 g/次 q8 h 3 h(B)、1.0 g/次 q8 h 0.5 h(C)、1.0 g/次 q8 h 3 h(D)、2.0 g/次 q8 h 0.5 h(E)、2.0 g/次 q8 h 3 h(F)。美罗培南对临床常见致病细菌的 MIC 敏感性折点基本可以 4 种临界值划分^[6],即:0.5、1、2、4 $\mu g/ml$ 。以上组合可形成 24 种不同的药-菌方案。每种药-菌方案的 $T > MIC$ 值可根据简易模型和二室模型计算,结果可得 24 对 $T > MIC$ 值,囊括了常用方案对常见菌感染的疗效预测。将“3.2”项下各参数分别代入计算 $T > MIC$ 的简易模型和二室模型,结果见表 2。经统计学分析,两种模型计算的 $T > MIC$ 差异无统计学意义($P > 0.05$),表明简易模型可替代二室模型用于计算 $T > MIC$ 。

3.4 基于简易模型的 $T > MIC\%$ 美罗培南不同方案不同 MIC 敏感性折点下按照简易模型计算的 $T > MIC$ 值及根据该值与各方案给药间隔计算的 $T > MIC\%$ 值,详见表 2。

表2 美罗培南不同方案不同 MIC 敏感性折点下各参数的理论值

方案	T 值 (t/h)	K ₀ 值 (mg/h)	(C _{max}) ₁ 值 (mg/L)	MIC 值 (μg/ml)	T>MIC(t/h)		t 值	P 值	T>MIC% (%)
					简易模型	二室模型			
A	0.5	1 000	32.51	0.5	6.52	6.49	2.475	0.089 64	81.47
					5.51	5.15			68.89
					4.50	3.81			56.22
					3.47	2.46			43.38
B	3	166.67	16.19	0.5	7.98	7.90	2.625	0.078 66	99.75
					6.94	6.54			86.72
					5.85	5.12			73.16
					4.67	3.56			58.32
C	0.5	2 000	65.01	0.5	7.52	7.81	1.076	0.360 87	94.01
					6.52	6.44			81.47
					5.51	5.07			68.88
					4.50	3.81			56.21
D	3	333.33	32.37	0.5	9.00	9.25	1.14	0.336 89	100.00*
					7.98	7.90			99.75
					6.94	6.54			86.72
					5.85	5.12			73.15
E	0.5	4 000	130.02	0.5	8.52	9.16	0.649	0.562 39	100.00*
					7.52	7.83			94.01
					6.52	6.49			81.47
					5.51	5.15			68.88
F	3	666.67	64.75	0.5	10.01	10.59	0.415	0.706 37	100.00*
					9.00	9.25			100.00*
					7.98	7.90			99.75
					6.94	6.54			86.72

注：“*”表示血药浓度达峰值后还未下降至 MIC 就予以下一剂药物，故 T>MIC% 接近 100%

4 讨论

根据表 2,对敏感的葡萄球菌属或厌氧菌感染,仅 A 方案的 T>MIC% 在 40% 的目标阈值左右,其余方案均远超出 40%,且 T>MIC% 按大小排列为 F 方案>D 方案>E 方案>B 方案>C 方案>A 方案,表明加大剂量或延长输注持续时间均能提高 T>MIC%。但由于该法较为粗略,对上述敏感菌感染 T>MIC% 处于 40% 左右的方案 A 应当舍弃,若以 T>MIC% 大于 50% 为目标阈值,则较具成本-效果优势的方案应为 B(0.5 g q8 h 3 h)。此外,对其他敏感菌感染,各方案均可使 T>MIC% 超过 50%,理论上均可能获得满意的 PK/PD 效果。

对肠杆菌科细菌感染,研究认为美罗培南常规方案(0.5 g q6 h 或 q8 h 0.5 h)即可满足 T>MIC% 超过 40% 的要求^[9]。经分析,方案 A 和 0.5 g q6 h 0.5 h 的 T>MIC% 分别为 68.89% 和 91.83%,均超过 40%;而对铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等敏感的非发酵菌感染,由于 MIC₉₀ 高达 8~32 μg/ml,上述研究认为美罗培南应采用大剂量、持续静滴方案(1 g 或 2 g, q8 h 3 h)。但若以 T>MIC% 达到

40% 为目标阈值,则上述各方案均可获得一定疗效,无需采用大剂量方案。但随着细菌对药物敏感性程度的变化,T>MIC% 达到 40% 的方案可能已无法满足临床效果和微生物效应的 PK/PD 要求,而势必要加大剂量或持续静滴以延长 T>MIC,增大 PK/PD 效应,或选择其他更为敏感的药物。比如,当美罗培南对不动杆菌的 MIC 为 4 μg/ml,即使 0.5 g q8 h 0.5 h (A) 的 T>MIC% 也可达到 43.38%,当 MIC 为 8 μg/ml 时,结果仅 30.19%,但若 MIC 高达 32 μg/ml, T>MIC% 将远小于 40%,此时常规方案已无法达到抗菌效应的 PK/PD 要求,势必要加大剂量或采取持续静滴的方式。

对危、急、重症感染,研究认为 β-内酰胺类抗生素 100% T>MIC% 甚至 100% C>4MIC 可能具有更好的临床效果和微生物效应^[10,11],对易复发、难治性的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌感染,推荐采用 2 g q8 h 3 h(T>MIC% 为 99.75%)方案。但根据(T>MIC)_n的影响因素,如将该方案日剂量保持不变而采取“少量多次”的给药方式,改良为 1 g q4 h 0.5 h、1 g q4 h 3 h 或 1.5 g q6 h 3 h 方案。经分析,3 种改良方案 T>MIC% 均高达 100%,较

2.0 g q8 h 3 h 可能有更高的 PK/PD 效应。

对下呼吸道感染的老年患者,研究认为使用美罗培南 $T > MIC\%$ 应达到 76%^[12]。一般来说,下呼吸道感染的主要致病菌为肠杆菌科细菌、非发酵的铜绿假单胞菌及葡萄球菌等。若患者为混合感染或不确定何种细菌引起的感染,根据上述研究,经验用药应采用 2.0 g q8 h 3 h (因仅该方案能同时满足对上述几种细菌 $T > MIC\%$ 达到高于 76% 的要求)。但如按“少量多次”的处理方法,将 1.0 g q8 h 0.5 h、1.0 g q8 h 3 h 和 2.0 g q8 h 0.5 h 分别改良为 0.5 g q4 h 0.5 h、0.5 g q4 h 3 h 和 1 g q4 h 0.5 h 或 1.5 g q6 h 0.5 h。经分析,即使对 MIC 敏感性折点最高的葡萄球菌感染,这 4 种改良方案 $T > MIC\%$ 也可分别高达 86.76%、100%、100% 和 84.85%,可以达到高于 76% 的要求,但较具成本-效果优势的方案应为 0.5 g q4 h 3 h。

在病原菌明确之前,有学者主张美罗培南应先大剂量给药(24 h 给药 3.0 g)以控制感染,一旦病原体确定或细菌 MIC 较低时,可适当减量(24 h 给药 1.5 g)或改为间歇给药(每 8 h 1 次)^[13]。24 h 给药 3.0 g,可采用 1.0 g q8 h 0.5 h 或 1.0 g q8 h 3 h 及其改良方案 0.5 g q4 h 0.5 h 和 0.5 g q4 h 3 h。经分析,4 种方案对临床常见致病菌的 $T > MIC\%$ 大部分可超过 70%,可达到初始抗感染即要“重锤猛击”的目的,特别是对重症感染。而 24 h 给药 1.5 g,可采用 0.5 g q8 h 0.5 h 或 0.5 g q8 h 3 h,这 2 种方案对临床常见致病菌的 $T > MIC\%$ 可基本维持在 50% 以上,在细菌 MIC 较低及经过“重锤猛击”后可维持持续的抗菌效应。

临床上可能存在这样一种现象:抗感染治疗中,即使抗菌药物种类选择正确,但因经验方案设定的给药剂量和频次不合理导致 PK/PD 效应指标较低,抗菌效果不好,而被误认为是选药错误。PK/PD 效应指标评估模型的出现,可根据其目标阈值在给药方案实施前对方案进行预设,避免不合理的剂量及频次。对时间依赖型抗生素,如常规方案 $T > MIC\%$ 较小,则可根据 $T > MIC$ 的影响因素将其改良,采取“少量多次”给药,但实践中如何把握“量”与“次”?好在 $T > MIC$ 评估模型可预先提示我们。如文献^[10]所述,病原菌未明确前,美罗培南应先大剂量给药(24 h 3.0 g),而 24 h 给药 3.0 g 可有 1.5 g q12 h 0.5 h、1.0 g q8 h 0.5 h 和 0.5 g q4 h 0.5 h 方案等,若患者为下呼吸道感染的老年患者,根据文献^[9]只有 $T > MIC\%$ 达到 76% 以上的方案才具良好疗效。经分析,前两方案 $T > MIC\%$ 均小

于 76%,疗效可能欠佳。如能根据 $T > MIC$ 评估模型,即可在用药前对各方案进行初判,避免选用上述 2 种不合理方案。

$T > MIC$ 简易模型不仅可近似替代二室模型用于 $T > MIC$ 和 $T > MIC\%$ 的计算,而且可方便快捷地根据 $T > MIC$ 的影响因素对抗菌治疗方案进行初判和模拟优化,这为我们合理制订方案带来了不少便利。笔者以简易模型估算 $T > MIC$ 和 $T > MIC\%$,并以此作为时间依赖性抗生素的 PK/PD 效应指标探讨了一系列美罗培南对临床常见致病菌的治疗方案,但需注意的是,由于本文使用的是典型值或理论值,故对方案的分析结果仅可用于初判,实践中由于理论数据与实际的偏差以及考虑到美罗培南用药较为安全,我们可适当提高其 $T > MIC\%$ 的目标阈值以初设方案。

【参考文献】

- [1] Lee LS, Kinzig-Schippers M, Nafziger AN, et al. Comparison of 30min and 3h infusion regimens for imipenem/cilastatin and for meropenem evaluated by Monte Carlo simulation [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 68(3):251-258.
- [2] Peric M, Browne FA, Jacobs MR, et al. Activity of nine oral agents against gram-positive and gram-negative bacteria encountered in community-acquired infections: Use of pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints in the comparative assessment of beta-lactam and macrolide antimicrobial agents [J]. *Clin Ther*, 2003, 25(1):169-177.
- [3] 李小芳,宋香清. 哌拉西林他唑巴坦抗铜绿假单胞菌感染的 $T > MIC\%$ 的推导及在方案评价与优化中的作用[J]. *中国药师*, 2015, 18(7):1086-1091.
- [4] 宋香清,龙明辉,杨立平. 基于 $T > MIC$ 简易数学模型的哌拉西林他唑巴坦给药方案设计优化[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(11):911-916.
- [5] 宋香清,龙明辉,杨立平,等. 颅脑外科手术患者术中预防使用抗菌药物追加时机与次数研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(18):4151-4154.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-second Informational Supplement M100-S26[S]. USA, 2016: 52-112.
- [7] 杨阳,李昕,王林,等. 基于 PK/PD 参数的碳青霉烯类药物给药方案设计[J]. *中南药学*, 2013, 11(2):157-159.
- [8] Iakovlev SV, Beloborodov VB, Sidorenko SV, et al. Multi-centre study of comparative efficacy of meropenem and combined regimens for empirical antibacterial therapy of severe nosocomial infections: Results of clinical and pharmacoeconomic analysis [J]. *Antibiot Chemother*, 2006, 51(7):15-27.
- [9] Koomanachai P, Bulik CC, Kuti JL, et al. Pharmacodynamic modeling of intravenous antibiotics against gram-negative bacteria collected in the United States [J]. *Clin Ther*, 2010, 32

- (4);766-779.
- [10] Li C, Du X, Kuti JL, *et al.* Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(5):1725-1730.
- [11] McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31(4):345-351.
- [12] Zhou QT, He B, Zhang C, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in elderly Chinese with lower respiratory tract infections: Population pharmacokinetics analysis using nonlinear mixed-effects modelling and clinical pharmacodynamics study [J]. *Drugs Aging*, 2011, 28(11):903-912.
- [13] Fraenkel CJ, Ullberg M, Bernander S, *et al.* *In vitro* activities of three carbapenems against recent bacterial isolates from severely ill patients at Swedish hospitals [J]. *Scand J Infect Dis*, 2006, 38(10):853-859.
- [收稿日期] 2016-09-17 [修回日期] 2017-01-16
[本文编辑] 李睿旻

(上接第297页)

- [15] Richards AM, Troughton R, Lainchbury J, *et al.* Guiding and monitoring of heart failure therapy with NT-ProBNP: concepts and clinical studies [J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5 Suppl):S34-37.
- [16] Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, *et al.* The state of chronic kidney disease, ESRD, and morbidity and mortality in the first year of dialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(Suppl 1):S5-11.
- [17] Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, *et al.* Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure [J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(27):1912-1918.
- [18] Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, *et al.* Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease [J]. *Circulation*, 2002, 105(11):1354-1359.
- [19] Beige J, Koziolok MJ, Hennig G, *et al.* Baroreflex activation therapy in patients with end-stage renal failure: proof of concept [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(11):2344-2349.
- [20] Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? [J]. *Kidney Int*, 2013, 83(3):377-383.
- [21] Pollare T, Lithell H, Selinus I, *et al.* Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients [J]. *BMJ*, 1989, 298(6681):1152-1157.
- [22] Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension [J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(13):868-873.
- [23] Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2006, 8(4):456-465.
- [24] Wallbach M, Lehnig LY, Helms HJ, *et al.* Long-term effects of baroreflex activation therapy on glucose metabolism [J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(5):829-835.
- [25] Palatini P. Sympathetic overactivity in hypertension: a risk factor for cardiovascular disease [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2001, 3(Suppl 1):S3-S9.
- [26] Lohmeier TE, Iliescu R, Dwyer TM, *et al.* Sustained suppression of sympathetic activity and arterial pressure during chronic activation of the carotid baroreflex [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(2):H402-H409.
- [27] Lohmeier TE, Iliescu R. Lowering of blood pressure by chronic suppression of central sympathetic outflow: insight from prolonged baroreflex activation [J]. *J Appl Physiol*, 2012, 113(10):1652-1658.
- [28] Alnima T, de Leeuw PW, Tan FE, *et al.* Rheos Pivotal Trial I. Renal responses to long-term carotid baroreflex activation therapy in patients with drug-resistant hypertension [J]. *Hypertension*, 2013, 61(6):1334-1339.
- [29] Lohmeier TE, Iliescu R, Liu B, *et al.* Systemic and renal-specific sympathoinhibition in obesity hypertension [J]. *Hypertension*, 2012, 59(2):331-338.
- [30] Bakris GL, Nadim MK, Haller H, *et al.* Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2012, 6(2):152-158.
- [31] Bisognano JD, Kaufman CL, Bach DS, *et al.* Improved cardiac structure and function with chronic treatment using an implantable device in resistant hypertension: results from European and United States trials of the Rheos system [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(17):1787-1788.
- [32] La Rovere MT, Christensen JH. The autonomic nervous system and cardiovascular disease: role of n-3 PUFAs [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 71:1-10.
- [33] Gronda E, Seravalle G, Trevano FQ, *et al.* Long-term chronic baroreflex activation: persistent efficacy in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(8):1704-1708.
- [34] Scheffers IJ, Kroon AA, de Leeuw PW. Carotid baroreflex activation: past, present, and future [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2010, 12(2):61-66.
- [收稿日期] 2016-12-26 [修回日期] 2017-03-20
[本文编辑] 李睿旻