

经导管去肾交感神经术治疗慢性心力衰竭

王 真 张瑞岩

【摘要】 慢性心力衰竭是一种常见的预后不良的心血管重症,是多种心血管疾病的终末阶段。研究发现,交感-肾上腺素能系统(SAS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活是促进心力衰竭加重的关键因素。因此,通过抑制交感神经活动来控制心力衰竭进展,改善患者症状,是心力衰竭治疗的一个重要方法。与外科干预阻断交感神经、应用肾上腺素能受体阻滞药物等方法相比,通过介入技术所行的去肾交感神经术是一种更安全、更直接的抑制交感神经活动的手段。目前国内外已有不少关于去肾交感神经术与心力衰竭关系的实验和临床研究,部分结果证实其明显改善心功能及心力衰竭症状的作用。

【关键词】 慢性心力衰竭; 交感神经激活; 去肾交感神经术

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.04.010

慢性心力衰竭是一种复杂的临床综合征,是由各种原因的心肌损伤引起心脏结构和功能的变化。在心力衰竭发展过程中,血流动力学、神经内分泌系统、心室重构等各种因素相互作用;血流动力学异常激活神经内分泌系统、加重心肌损害;神经内分泌系统的持续激活可直接损害心肌和加剧血流动力学异常;心肌损害、左心室进行性扩大和功能衰竭又导致血流动力学紊乱的加重和神经内分泌系统的激活。如此循环,导致心力衰竭呈进行性发展^[1-3]。

心力衰竭的药物治疗,如 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素阻断剂(ACEI/ARB)、醛固酮受体拮抗剂可降低死亡风险^[4-7],针对神经内分泌系统的作用是心力衰竭治疗的关键。

肾脏同时是交感神经激活的靶器官和重要感受器,是交感神经系统活性的重要调节器官^[8]。肾交感神经位于肾动脉外膜,通过介入方法经肾动脉部分损毁肾交感神经治疗顽固性高血压的疗效已得到初步验证并应用于临床^[9-10]。最近的研究表明,去肾交感神经术在降压的同时可以减轻左心室的肥大,改善心功能^[11],提示可否通过同样的手段治疗心力衰竭。

1 去肾交感神经术对不同类型心力衰竭的治疗

1.1 慢性收缩性心力衰竭

慢性收缩性心力衰竭是各种病因导致的左心室收缩功能的下降,即左室射血分数(LVEF) $<40\%$,影像学检查可见左心室增大,收缩末期左心

室容量增加,患者可表现为呼吸困难、乏力、水钠潴留等症状。

REACH-Pilot 研究^[12]选取了 7 例慢性收缩性心力衰竭患者,平均年龄 69 岁,平均血压 112/65 mmHg。在药物治疗方案(包括 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB、螺内酯)的基础上接受了双侧去肾交感神经术,并进行了术前基线评估及术后 5 d 的观察,术后 1 个月内每周 1 次,半年内每月 1 次的密切随访复查。全部患者症状均得到改善,术后半年行 6 min 步行实验,与术前相比每位患者步行距离均有增加, $\Delta=(27.1 \pm 9.7) \text{ m}$, $P=0.03$ 。因此考虑去肾交感神经术对慢性收缩性心力衰竭患者的临床症状及活动能力均有改善,但仍需远期更大规模的随机盲法对照试验来对去肾交感神经术对慢性收缩性心力衰竭的发病率和死亡率的影响做进一步研究。

1.2 舒张性心力衰竭

虽然与收缩性心力衰竭临床表现相似,但是舒张性心力衰竭是指在心室收缩功能正常(LVEF 正常)的情况下,心室的舒张功能障碍,顺应性下降,心室充盈异常和充盈压升高而导致的临床综合征。

在以往报道中通常认为,与收缩性心力衰竭相比,舒张性心力衰竭预后相对良好,有更低的发病率和死亡率。但最新观点认为,舒张功能不全成为心力衰竭中多见的类型,发病率和死亡率高,而且,目前没有被证实可以减少其发病率和死亡率的治疗措施。欧洲心脏协会指南提出利尿剂以及对高血压、心肌缺血的治疗是重要的^[13]。目前越来越多的证据显示,交感神经系统过度激活对舒张性心

力衰竭发挥了重要作用^[14]。

DIASTOLE 研究^[15]是一个多中心随机对照研究。研究选取了 60 例被诊断为 LVEF 正常型心力衰竭并接受降压治疗的患者,他们被随机分成 2 组,30 例在药物治疗基础上接受去肾交感神经术,30 例单独维持药物治疗。该项正在进行中的研究目的在于探讨去交感神经术的安全性及其在舒张性心力衰竭治疗上的有效性。研究者将比较手术前后、实验组对照组的下述各项数据的改变情况,包括核磁共振下测量的左心室质量、左心室体积、LVEF、左房体积,另外,间碘苄胍(MIBG)的摄取率和洗脱率、B 型利钠肽(BNP)水平、血压、心率变异性、活动能力、生活质量等也将被评估。

1.3 心肌梗死后的心力衰竭

心肌梗死后的心肌改变可导致心力衰竭的发生,急性心肌梗死后近 40% 的患者发展为心力衰竭。

Nozawa 等^[16]通过冠状动脉结扎术构建 Wistar 大鼠的心肌梗死模型,并在心肌梗死后 2 d 行双侧的肾脏去神经支配术,4 周后评估左心室功能及尿钠排泄情况。研究结果表明,与心肌梗死后未接受去肾神经术的大鼠相比,心肌梗死后接受了去肾神经术的大鼠的舒张末期左心室充盈压更低,舒张末期、收缩末期的左心室内径更小,左心室射血分数更大,能改善心肌梗死后大鼠的钠排泄减少;而去肾神经术对没有心肌梗死的大鼠钠排泄及左心室功能、大小没有影响。现有的这些结果证明,心肌梗死之后,患者(以及实验组大鼠)的交感兴奋性提高,利尿功能受到损害,容易导致左心室充盈压增高,降低左心室功能,从而促进心衰的发生和进展。而去肾神经能抑制交感神经活动,一定程度上修复心肌梗死后被损害的利尿功能,从而降低左心室充盈压,提高左心室功能。

2 去肾交感神经术改善心功能与其降压降心率作用的关系

Schirmer 等^[17]在对去肾交感神经术对顽固性高血压治疗的研究中意外发现,去肾神经术减轻左心室质量并改善舒张功能,但与收缩压和心率的降低无明显关系,这意味着,交感神经系统对心肌形态和功能可能存在不依赖血压的直接作用。

3 去肾交感神经术的不同方法

3.1 射频消融

射频消融技术是通过介入方法,利用射频消融电极的电穿透血管壁,破坏附着于血管外膜的肾神经,以达到肾脏去交感神经支配的目的。在操作

过程中,导管系统将监控导管尖端的温度和阻抗,功率一般选择 5~8 W,阻抗下降、温度升高证明定位良好,并根据预定方案改变射频的能量^[18]。该技术目前应用最为广泛,技术成熟,有创伤小、住院时间短、没有全身不良反应等优点^[19]。

3.2 冷冻消融

随着低温物理学、工程学、冷冻生理学和病理学的发展,现代冷冻治疗学也日益受到关注,在肿瘤、皮肤病治疗中已得到广泛应用,目前国内亦有成功实行心房颤动冷冻消融术的报道。

冷冻消融是一种利用冷冻消除靶组织的新技术,其原理是通过液态制冷剂的吸热蒸发,带走组织热量,使目标消融部位温度降低,细胞组织遭到破坏。相比射频消融术,冷冻消融更易操作,缩短了手术时间,且术中患者因不用耐受高温而减少了疼痛,对血管内皮的损伤也更小。

Prochnau 等^[20]用绵羊进行了肾交感神经氩氦刀消融术,术中将冷凝导管导入肾动脉,每侧消融 4 处,温度控制在零下 54~81℃ 范围内,每次持续时间为 4 min,术中无并发症发生,术后免疫组化证实肾神经轴索损伤明显,故认为此技术安全有效。

3.3 化学去神经术

利用局部释放神经毒性药物以达到去神经支配的作用。Stefanadis 等^[21]用长白猪进行了化学去肾交感神经术,术中常规确定肾动脉消融部位,使用特制的周围环绕 6 个直径 25 μm 侧孔的导管对一侧肾动脉进行消融,共注入浓度为 25 mg/L 的长春新碱 4 ml,对侧血管使用安慰剂作为对照,手术均成功,未见并发症,术后 28 d 处死动物,取双侧肾动脉标本,分析发现使用长春新碱一侧无损神经数目显著低于对照一侧,故认为经导管局部注射长春新碱可达到损毁肾交感神经的目的。

4 去肾交感神经术治疗心力衰竭的安全性

去肾交感神经术将抑制交感神经活性,可能导致低血压、缓慢性心律失常等不良反应,因此,针对心力衰竭患者行去肾交感神经术应关注其安全性。目前很多评估其安全性的临床试验正在进行中。

REACH-Pilot 研究^[12]中施行的 7 例去肾交感神经术,没有发生并发症,术后急性期内没有发生有意义的血流动力学障碍,6 个月中存在无意义的血压下降[收缩压(7.1 ± 6.9) mmHg, $P = 0.35$;舒张压(0.6 ± 4.0) mmHg, $P = 0.88$],无低血压或昏厥发生,肾功能保持稳定[肌酐(5.7 ± 8.4) $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.52$;尿素(1.0 ± 1.0) mmol/L, $P = 0.33$]。这

初步证明了去肾交感神经术在心力衰竭患者治疗上的应用是安全的。

5 去肾交感神经术治疗心力衰竭的有效性

2009 年以来,经导管去肾交感神经术治疗顽固性高血压的疗效已得到初步验证并应用于临床^[9-10],2013 年,欧洲心脏协会提出,对于通过药物和改善生活方式仍不能达标的药物抵抗性高血压患者,肾脏去神经治疗可以作为一个备选的治疗方法^[22]。然而,在 2014 年 1 月,美敦力公司宣布备受瞩目的 SYMPPLICITY HTN-3 研究未能达到主要疗效终点,即在该研究针对的顽固性高血压患者中,去肾交感神经术未能持续降低收缩压^[23],这使去肾交感神经术颇受争议。反对方认为该项技术伤害正常肾动脉,且降压效果不稳定,应予停止。支持方则认为,早在 20 世纪 50 年代,去肾交感神经术的降压效果已得到证实,实现去肾交感神经有多种方法,不同的技术设备及操作方法会产生不同的治疗效果,不能因为 SYMPPLICITY HTN-3 研究失败就彻底否定去肾交感神经术的治疗理念,甚至停止对其的研究。

目前的 REACH-Pilot 研究已初步证实去肾交感神经术对心力衰竭的治疗有效性, DIASTOLE 研究正在进行中^[12,15-16]。该项技术对心力衰竭治疗的有效性尚需更多大型临床研究进一步证实。

综观全文,现有的各项研究初步表明,经导管去肾交感神经术通过抑制交感神经过度激活,可改善心力衰竭的临床症状及心肌的形态和功能,是一种安全有效治疗心力衰竭的方法。但尚需进一步的大型随机临床试验对其进行深入探究。

参 考 文 献

- [1] Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G, et al. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2005,26(9):906-913.
- [2] Adams KF Jr. Pathophysiologic role of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure[J]. *Am J Health Syst Pharm*,2004,61 (Suppl 2):S4-S13.
- [3] Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system, its relevance in hypertension and heart failure [J]. *Eur Heart*, 2012,33(9):1058-1066.
- [4] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013,2(16):e147-e239.
- [5] Barrese V, Tagliatala M. New advances in beta-blocker therapy in heart failure[J]. *Front, Physiol*,2013,4:323.
- [6] Vizzardi E, Nodari S, Caretta G, et al. Effects of spironolactone on long-term mortality and morbidity in patients with heart failure and mild or no symptoms[J]. *Am J Med Sci*,2013,347 (4):271-276.
- [7] Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction-results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials [J]. *Circulation*, 2004,110(17):2618-2626.
- [8] Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?'[J]. *Eur J Heart Fail*,2014,16(2):133-142.
- [9] Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study [J]. *Lancet*, 2009,373(9671):1275-1281.
- [10] Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010,376 (9756): 1903-1909.
- [11] Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*,2012,59(10):901-909.
- [12] Davies JE, Manisty CH, Petraco R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure;Primary outcome from REACH-Pilot study[J]. *Int J Cardiol*,2013 ,162(3):189-192.
- [13] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012; The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (14): 1787-1847.
- [14] Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study [J]. *N Engl J Med*,2006,355(3):260-269.
- [15] Verloop WL, Beffink MM, Nap A, et al. Renal denervation in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Rationale and design of the DIASTOLE (Denervation of the renal Sympathetic nerves in heart failure with normal Left Ventricle Ejection fraction) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013 ,15(12): 1429-1437.
- [16] Nozawa T, Igawa A, Fujii N, et al. Effects of long-term renal sympathetic denervation on heart failure after myocardial infarction in rats[J]. *Heart Vessels*,2002,16(2):51-56.
- [17] Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following

- renal denervation : effects beyond blood pressure and heart rate reduction [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (13): 1916-1923.
- [18] Sapoval M, Azizi M, Bobrie G, et al. Endovascular renal artery denervation: why, when, and how[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(3): 463-471.
- [19] Wojakowski W, Tendera M, Jadczyk T, et al. Catheter-based renal denervation[J/OL]. E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice, 2012, 10, [2012-03-12]. <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume10/Pages/catheter-based-renal-denervation-tendera-m-wojakowsky-w.asp>.
- [20] Prochnau D, Figulla HR, Romeike BF, et al. Percutaneous catheter-based cryoablation of the renal artery is effective for sympathetic denervation in a sheep model[J]. Int J Cardiol, 2011, 152(2): 268-270.
- [21] Stefanadis C. Renal denervation in resistant hypertension: radiofrequency ablation and chemical denervation[J]. Hellenic J Cardiol, 2011, 52(6): 481-482.
- [22] Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation[J]. Eur Heart J, 2013, 34 (28): 2149-2157.
- [23] Thomson Reuters ONE. Medtronic Announces U. S. Renal Denervation Pivotal Trial Fails to Meet Primary Efficacy Endpoint While Meeting Primary Safety Endpoint[EB/OL]. (2014-01-09) [2014-01-09]. <http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&P=irol-newsArticle&ID=1889335>.

(收稿:2014-02-18 修回:2014-06-04)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 235 页)

- [11] Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM, et al. Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor- α [J]. Nature, 1987, 329(6140): 630-632.
- [12] Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors [J]. Science, 1987, 235(4787): 442-447.
- [13] Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(8): 4736-4741.
- [14] Leroyer AS, Rautou PE, Silvestre JS, et al. CD40 ligand + microparticles from human atherosclerotic plaques stimulate endothelial proliferation and angiogenesis a potential mechanism for intraplaque neovascularization [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(16): 1302-1311.
- [15] Rautou PE, Vion AC, Amabile N, et al. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis [J]. Circ Res, 2011, 109(5): 593-606.
- [16] Willems S, Vink A, Bot I, et al. Mast cells in human carotid atherosclerotic plaques are associated with intraplaque microvessel density and the occurrence of future cardiovascular events [J]. Eur Heart J, 2013, 34(48): 3699-3706.
- [17] Michel JB, Virmani R, Arbustini E, et al. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability [J]. Eur Heart J, 2011, 32(16): 1977-1985.
- [18] Rademakers T, Douma K, Hackeng TM, et al. Plaque-associated vasa vasorum in aged apolipoprotein E-deficient mice exhibit proatherogenic functional features in vivo [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(2): 249-256.
- [19] Moulton KS, Heller E, Konerding MA, et al. Angiogenesis Inhibitors Endostatin or TNP-470 Reduce Intimal Neovascularization and Plaque Growth in Apolipoprotein E-Deficient Mice [J]. Circulation, 1999, 99(13): 1726-1732.
- [20] Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view [J]. Eur Heart J, 2013, 34(10): 719-728.
- [21] Hu JH, Du L, Chu T, et al. Overexpression of urokinase by plaque macrophages causes histological features of plaque rupture and increases vascular matrix metalloproteinase activity in aged apolipoprotein e-null mice [J]. Circulation, 2010, 121(14): 1637-1644.
- [22] Kolodgie FD, Narula J, Yuan C, et al. Elimination of neoangiogenesis for plaque stabilization: is there a role for local drug therapy? [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(21): 2093-2101.
- [23] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. Nature, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [24] Nagy E, Eaton JW, Jeney V, et al. Red cells, hemoglobin, heme, iron, and atherogenesis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(7): 1347-1353.
- [25] Mulligan-Kehoe MJ. The vasa vasorum in diseased and nondiseased arteries [J]. A J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298(2): H295-H305.
- [26] Chen YC, Bui AV, Diesch J, et al. A novel mouse model of atherosclerotic plaque instability for drug testing and mechanistic/therapeutic discoveries using gene and microRNA expression profiling [J]. Circ Res, 2013, 113 (3): 252-265.
- [27] Kume T1, Okura H, Fukuhara K, et al. Visualization of coronary plaque vasa vasorum by intravascular ultrasound [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6(9): 985.
- [28] Moritz R, Eaker DR, Anderson JL, et al. IVUS detection of vasa vasorum blood flow distribution in coronary artery vessel wall [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(9): 935-940.

(收稿:2014-04-23 修回:2014-05-22)

(本文编辑:金谷英)