

去肾交感神经术对窄 QRS 波慢性重度心力衰竭患者心功能及 ICD 放电的作用

杨 伟 刘宗军 金惠根 郑建普 郜俊清 严鹏勇 徐佑龙 徐三彬

【摘要】 目的:探讨射频消融去肾交感神经术(RDN)对窄 QRS 波慢性重度心力衰竭并置入埋藏式心脏复律除颤器(ICD)患者心功能和恶性心律失常的改善作用。 方法:入选 7 例心电图 QRS 波群 <0.12 s、左室射血分数(LVEF) $<35\%$ 的慢性重度心力衰竭患者,各例于置入 ICD 后进行 RDN 治疗,记录患者 RDN 术前及术后 6 个月的血生化指标、超声心动图指标、6 min 步行距离和 ICD 放电次数。 结果:与 RDN 术前相比,7 例患者 RDN 术后 6 个月时收缩压 $[(116.71 \pm 11.34) \text{ mmHg}$ 对 $(132.57 \pm 10.98) \text{ mmHg}$, $P=0.021]$ 、血清脑钠肽(BNP)水平 $[(384.19 \pm 178.00) \text{ pg/mL}$ 对 $(1243.25 \pm 712.75) \text{ pg/mL}$, $P=0.009]$ 显著降低,6 min 步行距离显著增加 $[(434.57 \pm 27.17) \text{ m}$ 对 $(128.14 \pm 19.88) \text{ m}$, $P<0.001]$;左室收缩末期内径 $[(45.00 \pm 8.27) \text{ mm}$ 对 $(53.86 \pm 7.54) \text{ mm}$, $P=0.014]$ 和左房内径 $[(39.60 \pm 7.55) \text{ mm}$ 对 $(43.43 \pm 10.44) \text{ mm}$, $P=0.042]$ 显著降低,LVEF 显著升高 $[(38.29 \pm 8.67)\%$ 对 $(29.29 \pm 2.14)\%$, $P=0.021]$;与术前相比,RDN 后 6 个月内患者因恶性心律失常引起的 ICD 放电次数有所减少。 结论:RDN 能有效改善窄 QRS 波慢性重度心力衰竭患者心功能,提高运动耐力,减少 ICD 放电。

【关键词】 肾去神经化;心力衰竭;窄 QRS 波群;ICD;心功能

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.03.013

Effects of renal sympathetic denervation on cardiac function and ICD discharge in patients with severe chronic heart failure and narrow QRS complexes YANG Wei¹, LIU Zongjun¹, JIN Huigen¹, ZHENG Jianpu², GAO Junqing¹, YAN Pengyong¹, XU Youlong¹, XU Sanbin¹. 1. Department of Cardiology; 2. Central Laboratory, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of renal sympathetic denervation (RDN) on cardiac function and malignant arrhythmia in severe chronic heart failure patients with narrow QRS complexes who received implantable cardioverter defibrillator (ICD). **Methods:** A total of 7 patients with severe chronic heart failure [left ventricular ejection fraction (LVEF) $<35\%$] and narrow QRS (<0.12 s) complexes received bilateral RDN after implantation of ICD. The blood biochemical indicators, echocardiographic indicators, 6-minute walking distance and ICD discharge times were recorded before and 6 months after RDN. **Results:** Compared with those before RDN, the systolic blood pressure $[(116.71 \pm 11.34) \text{ mmHg}$ vs. $(132.57 \pm 10.98) \text{ mmHg}$, $P=0.021]$ and serum brain natriuretic peptide (BNP) level $[(384.19 \pm 178.00) \text{ pg/mL}$ vs. $(1243.25 \pm 712.75) \text{ pg/mL}$, $P=0.009]$ at 6 months after

基金项目:国家自然科学基金(81303145);上海市卫计委重点项目(20134003);上海市卫计委面上项目(201440492);上海市卫计委医学重点专科建设项目(ZK2015A17)

作者单位:200062 上海市中医药大学附属普陀医院心内科(杨 伟,刘宗军,金惠根,郜俊清,严鹏勇,徐佑龙,徐三彬),中心实验室(郑建普)

通信作者:刘宗军,Email:lzjgroup@126.com

RDN significantly decreased, while the 6-minute walk distance significantly increased $[(434.57 \pm 27.17) \text{ m vs. } (128.14 \pm 19.88) \text{ m}, P < 0.001]$. In addition, the left ventricular end systolic diameter $[(45.00 \pm 8.27) \text{ mm vs. } (53.86 \pm 7.54) \text{ mm}, P = 0.014]$ and left atrial diameter $[(39.60 \pm 7.55) \text{ mm vs. } (43.43 \pm 10.44) \text{ mm}, P = 0.042]$ significantly decreased while the LVEF $[(38.29 \pm 8.67)\% \text{ vs. } (29.29 \pm 2.14)\%, P = 0.021]$ increased at 6 months after RDN compared with the preoperative. The times of ICD discharge induced by malignant arrhythmia within 6 months after RDN also decreased. **Conclusion:** In patients with severe chronic heart failure and narrowed QRS complexes, RDN could effectively improve cardiac function, increase exercise tolerance and reduce ICD discharges.

【Key words】 Renal denervation; Heart failure; Narrow QRS complex; Implantable cardioverter defibrillator; Cardiac function

慢性重度心力衰竭(心衰)的非药物治疗主要有心脏再同步化治疗(CRT)、埋藏式心脏复律除颤器(ICD)置入、心脏移植等。但是,约 80%慢性心衰患者伴窄 QRS 波,除了常规抗心衰药物治疗以外,目前尚无有效改善心功能的方法,单纯药物治疗 5 年生存率仅为 50%。

交感神经过度兴奋是心衰发生发展的重要因素,其中肾交感神经激活程度与心衰严重程度直接相关^[1]。以往研究显示,经导管射频消融去肾交感神经术(catheter-based renal sympathetic denervation, RDN)能特异地减轻肾脏传入及传出神经的过度激活,使心衰患者的血压降低^[2-4]、6 min 步行距离增加^[5],但其对左心室结构和功能的作用尚有争论。我们前期动物实验结果提示,采用 6F 微孔灌注射频消融导管的 RDN 能有效改善快速起搏致心衰猪模型的心功能,缩小其左心室容积。本研究中,我们将该导管技术运用于心衰患者的 RDN,观察 RDN 对窄 QRS 波慢性重度心衰患者的治疗作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究入选 7 例临床诊断为窄 QRS 波慢性心衰的患者,其中男性 6 例,女性 1 例,平均年龄为 (72.4 ± 6.5) 岁,体质量 (77.3 ± 4.9) kg,身高 (172.1 ± 3.3) cm。患者均具有典型的心衰表现(6 个月内发作 2 次以上),超声心动图左室射血分数(LVEF) $<35\%$,心电图 QRS 波群 <0.12 s,肾动脉造影正常。其中合并高血压 2 例,扩张型心肌病 1 例,缺血性心肌病 4 例,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为 III~IV 级。所有患者按照慢性心衰治疗指南接受 ICD 置入和抗心衰药物治疗,包括 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)和利尿剂等。因治疗后患者心功能改善不明显,7 例患者行 RDN 治疗,

手术均获成功,未发生肾动脉狭窄、夹层等并发症,后续随访 6 个月。排除标准:肾动脉狭窄、肾小球滤过率(GFR) $<30 \text{ mL/min}$ 、1 型糖尿病、严重瓣膜疾病、怀孕或计划怀孕、心肌梗死及脑血管意外的急性期、收缩压 $<100 \text{ mmHg}$ 。本研究经上海市中医药大学附属普陀医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 ICD 事件记录

所有患者在 ICD 置入后至 RDN 术后 6 个月内进行 ICD 事件监测,ICD 事件包括室性心动过速时 ICD 超速抑制治疗和室颤时 ICD 电除颤治疗。在 ICD 监测时发现 1 次 ICD 事件,即代表 1 次 ICD 放电。

1.3 RDN

患者术前嚼服肠溶阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg,术中静脉注射普通肝素 6 000~8 000 U。自股动脉路径置入 7F 血管鞘,用 LIMA 导管行左右肾动脉造影。将 6F 微孔灌注射频消融导管置入左右肾动脉,以温控模式(8~10 W, 50℃)进行螺旋式消融,每个点有效消融时间为 60 s,左右肾动脉各消融 4~6 个点(相邻消融点间隔 0.5 cm),术后复查肾动脉造影。

1.4 术后随访

患者出院后每个月于门诊随访,6 个月时复查血生化、超声心动图和 6 min 步行试验。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,所有计量资料采用均数 \pm 标准差表示,RDN 前后比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

随访期间,患者胸闷、气促等症状较前明显好转。所有患者利尿剂用量均减少;4 例患者 β 受体阻滞剂用量减少,1 例增加;2 例患者 ACEI/ARB 用

量减少。与术前相比,RND 术后 6 个月时患者收缩压显著减低($P<0.05$),心率和舒张压无明显变化,无患者发生低血压或晕厥。RND 术后 6 个月时患者 6 min 步行距离与术前相比显著增加($P<0.05$),脑钠肽(BNP)水平显著降低($P<0.05$),肾功能、血糖、血电解质无明显变化。见表 1。

表 1 RND 术前及 6 个月后临床、生化及超声心动图指标比较

项目	术前	术后 6 个月	P 值
心率/次·min ⁻¹	76.43±16.17	65.57±12.63	0.187
收缩压/mmHg	132.57±10.98	116.71±11.34	0.021
舒张压/mmHg	75.14±8.07	67.57±9.47	0.133
6 min 步行距离/m	128.14±19.88	434.57±27.17	<0.001
血生化指标			
BNP/pg·L ⁻¹	1243.25±712.75	384.19±178.00	0.009
肌酐/mmol·L ⁻¹	81.29±20.83	93.14±35.38	0.460
尿素氮/mmol·L ⁻¹	7.76±1.62	8.76±3.88	0.541
尿酸/mmol·L ⁻¹	348.29±78.18	433.71±173.31	0.258
血糖/mmol·L ⁻¹	5.26±1.26	5.54±2.25	0.785
血钠/mmol·L ⁻¹	137.71±3.90	139.71±4.50	0.392
血钾/mmol·L ⁻¹	3.99±0.30	4.33±0.38	0.085
超声心动图指标			
左房内径/mm	43.43±10.44	39.60±7.55	0.042
左室舒张末期内径/mm	65.14±5.87	62.57±9.07	0.153
左室收缩末期内径/mm	53.86±7.54	45.00±8.27	0.014
左室射血分数/%	29.29±2.14	38.29±8.67	0.021
室间隔厚度/mm	8.43±2.37	9.29±2.29	0.504

2.3 ICD 放电情况

3 例患者在 RDN 术前 1~3 个月记录到 ICD 放电,其中 1 例存在反复放电。RDN 术后 6 个月内,尽管也记录到 3 例患者出现 ICD 放电,但总的 ICD 放电次数有所减少,其中病例 5 RDN 术前 ICD 放电 25 次,术后 6 个月内无放电。见表 2。

表 2 RDN 前后 ICD 放电情况/次

病例	RDN 术前	RDN 术后 6 个月内
1	0	1
2	0	1
3	0	0
4	0	0
5	25	0
6	2	0
7	2	1
总计	29	3

3 讨论

本研究结果显示,窄 QRS 波慢性重度心衰患者经 RDN 治疗后临床症状和体征改善,心功能和运动耐力提高,且未发生低血压事件和肾功能异常。

REACH-Pilot 研究^[5]纳入 7 例心衰患者,应用

2.2 超声心动图指标变化

与术前相比,RDN 术后 6 个月时左室收缩末期内径、左房内径显著减小,LVEF 显著升高(P 均 <0.05),左室舒张末期内径、室内隔厚度无明显变化,见表 1。

4F Symplcity 导管行 RDN 后患者 6 min 步行距离增加,本研究结果与此相似。但本研究中患者在 RDN 后左室收缩末期内径减小,LVEF 升高,与 REACH-Pilot 研究结果不同,这些差异可能与使用不同的消融导管及采用不同的操作有关。与 4F Symplcity 导管相比,本研究采用的 6F 微孔灌注射频消融导管血管接触面更大,热量更易穿透血管壁到达外膜神经丛,而且消融时热量不集中,不易引起血管再狭窄。我们前期动物实验结果提示(数据未发表),只有满足“能量足够、时间足量”的条件才能有效消融及成功阻断肾动脉外膜神经,且局部消融阻抗下降数值应超过开始消融时即刻阻抗的 10%才会使外周肾动脉外膜神经丛阻断完全。

以往已有较多外科去肾交感神经治疗心衰的研究。Nozawa 等^[6]发现心肌梗死前进行去肾交感神经治疗可明显降低左室充盈压,改善心功能。Clayton 等^[7]通过快速起搏致心衰模型证实,交感神经过度激活可使血管紧张素Ⅱ1 型受体表达增加,血管紧张素Ⅱ2 型受体表达下降,RDN 可阻断这些效应。同样,在快速起搏致心衰兔模型中,

Schiller 等^[8]发现单侧 RDN 能抑制交感神经兴奋。以上研究结果说明 RDN 能抑制交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活,改善心功能。

Ukena 等^[9]报道 2 例扩张型心肌病慢性心衰发生电风暴(反复出现室性心动过速、室颤)的患者,RDN 使患者随访期恶性心律失常明显减少。Hoffmann 等^[10]报道 1 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者,在接受左前降支血栓抽吸及支架置入后,应用了大剂量抗心律失常药物,并进行了射频消融治疗,仍然反复发作电风暴,但行 RDN 后 6 个月内该患者未发生室性心动过速和室颤。本研究在 RDN 术前按照指南对每位患者置入 ICD,以利于 RDN 术后监测及治疗恶性心律失常,发现 RDN 使 ICD 放电减少,结果与以往报道一致。目前认为,室性恶性心律失常或电风暴的发生机制与交感神经过度激活有关^[11-12],RDN 可阻断交感神经活性,有望对慢性重度心衰合并恶性心律失常患者起到独特的治疗作用。ICD 置入(防治和检测恶性心律失常)和 RDN(改善心功能)将可能是窄 QRS 波慢性重度心衰患者非药物治疗方法的较好组合。

本研究存在一定限制性,首先样本量较小,为非盲、非随机对照试验,因此结果可能出现偏倚;其次,本研究观察时间仅为 6 个月,需更长时间观察以进一步证实结论。

参 考 文 献

- [1] Sobotka PA, Krum H, Böhm M, et al. The role of renal denervation in the treatment of heart failure[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2012, 14(3):285-292.
- [2] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(9): 932-934.
- [3] 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 randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9756): 1903-1909.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Clayton SC, Haack KK, Zucker IH. Renal denervation modulates angiotensin receptor expression in the renal cortex of rabbits with chronic heart failure[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(1):F31-F39.
- [8] Schiller AM, Haack KK, Pellegrino PR, et al. Unilateral renal denervation improves autonomic balance in conscious rabbits with chronic heart failure[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305(8):R886-R892.
- [9] Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience[J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(1):63-67.
- [10] Hoffmann BA, Steven D, Willems S, et al. Renal sympathetic denervation as an adjunct to catheter ablation for the treatment of ventricular electrical storm in the setting of acute myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013, 24(10):1175-1178.
- [11] Zipes DP. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system[J]. *Cleve Clin J Med*, 2008, 75(Suppl 2):S94-S96.
- [12] Huang B, Scherlag BJ, Yu L, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of ventricular arrhythmias: a review on current experimental and clinical findings[J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104(7):535-543.

(收稿:2016-11-07 修回:2016-12-19)

(本文编辑:胡晓静)