

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.05.0622

## 血流储备分数压力导丝监测指导经皮肾动脉交感神经消融术

徐佑龙, 刘宗军, 金惠根, 陈晨, 徐三彬, 郜俊清, 严鹏勇, 张文全, 王明瑜, 沈俊\*

上海中医药大学附属普陀医院心内科, 上海 200062

**[摘要]** **目的** 探讨血流储备分数(FFR)压力导丝监测对指导经皮肾动脉交感神经消融术(RDN)的可行性。

**方法** 将11头实验用小型猪分为2组,8头为RDN组,3头为假手术组。消融前先进行左、右肾动脉造影,然后以7F导引导管作为指引,于肾动脉内分别置入射频消融导管和FFR压力导丝,在X线透视下观察导管贴靠肾动脉情况,在肾动脉内不同位置进行电刺激(20 Hz),监测FFR数值(肾动脉压力/主动脉压力)。当FFR数值出现显著改变时,即在该靶点处进行消融(50℃,10 W,60 s)。消融后即刻重复刺激,如果未观察到以上指标的改变,即认为消融有效。**结果** RDN组8头实验用小型猪均成功完成肾动脉靶点消融术。消融术前,在靶点处进行电刺激,FFR数值下降,差异有统计学意义( $0.98 \pm 0.02$  vs  $0.73 \pm 0.07$ ,  $P < 0.01$ );消融术后即刻,在同样的点位进行电刺激,FFR数值几乎没有变化( $0.97 \pm 0.03$  vs  $0.95 \pm 0.02$ ,  $P = 0.25$ )。在假手术组中未观察到这一现象。**结论** 靶点处电刺激后检测的FFR数值在消融前和消融后即刻差异显著,FFR压力导丝监测有望成为指导RDN的一种新手段,但其有效性及机制尚需进一步验证。

**[关键词]** 经皮肾动脉交感神经消融术;血流储备分数;难治性高血压

**[中图分类号]** R 544.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2016)05-0622-04

### Renal sympathetic denervation guided by monitoring fractional flow reserve with pressure guide wire in pigs

XU You-long, LIU Zong-jun, JIN Hui-gen, CHEN Chen, XU San-bin, GAO Jun-qing, YAN Peng-yong, ZHANG Wen-quan, WANG Ming-yu, SHEN Jun\*

Department of Cardiology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the feasibility of the catheter-based renal sympathetic denervation (RDN) guided by monitoring fractional flow reserve (FFR) with pressure guide wire. **Methods** Eleven minipigs were allocated into RDN group ( $n=8$ ) and sham operation group ( $n=3$ ). Before ablation, the angiography of bilateral renal arteries was conducted. Ablation catheter and FFR pressure guide wire were implanted in the renal arteries guided by 7F guided catheter. Then renal arteries were observed by X-ray. The FFR value (renal artery pressure/aortic pressure) was monitored by electric stimulation (20 Hz). When the FFR value had significant change, the target was to be ablated (50℃, 10 W, 60 s). The ablation was considered effective once there was no change of the above indicators after a second stimulation immediately following ablation. **Results** Renal artery ablation was successfully completed in all the 8 pigs of RDN group. FFR values were monitored before and after ablation, and the results showed that the FFR values were significantly decreased upon stimulation before RDN ( $0.73 \pm 0.07$  vs  $0.98 \pm 0.02$ ,  $P < 0.01$ ), and the FFR values were almost unchanged immediately after ablation ( $0.97 \pm 0.03$  vs  $0.95 \pm 0.02$ ,  $P = 0.25$ ), which was not observed in the sham operation group. **Conclusion** There is significant difference in the FFR values of the target following stimulation before and after RDN. The FFR pressure guide wire-mediated target ablation may become a new operation mode, with its effectiveness and mechanism needed to be further verified.

**[Key words]** renal sympathetic denervation; fractional flow reserve; resistant hypertension

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(5): 622-625]

**[收稿日期]** 2015-08-12 **[接受日期]** 2016-01-19

**[基金项目]** 上海市普陀区卫生系统自主创新科研资助项目,上海市卫生和计划生育委员会重点项目(20134003). Supported by Scientific Project for Independent Innovation of Health System of Putuo District of Shanghai and Key Program of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (20134003).

**[作者简介]** 徐佑龙,硕士生. E-mail: xyl1201@yahoo.cn

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-22233222-58041, E-mail: sj80055@sina.com

经皮肾动脉交感神经消融术(renal sympathetic denervation, RDN)是一种新型临床介入治疗方法,它可以同时阻断肾动脉交感传入神经纤维和传出神经纤维,近年来在全世界范围内备受关注<sup>[1-2]</sup>。在难治性高血压的治疗中,RDN显示出一定的疗效,但目前各个临床试验之间的结果差异较大(包括HTN系列试验<sup>[3-4]</sup>、全球注册研究<sup>[5]</sup>等)。

目前RDN采用传统消融理念,用特定射频仪进行消融。消融方法主要为采用螺旋式消融路径逐点消融,术者自己回撤导管;消融方案主要为温控(55℃)、8 W、120 s;消融4~6个点,每个点相距0.5 cm。目前对该术式的终点(术后即刻)判断仍缺乏有效的指标,对如何更精确地消融、如何迅速判断消融的有效性仍缺乏相关的客观评价指标,这制约了RDN手术在临床上进一步的推广。曾有研究者发现,对肾动脉交感神经进行不同频率的刺激,可产生不同的生理反应:低频刺激(0.5~1 Hz)可导致肾素的释放,中频刺激(1~2 Hz)可导致水钠潴留的发生,高频刺激(2 Hz以上)可导致肾血流量的减少<sup>[6]</sup>。受此启发,我们设想通过在肾动脉内进行电刺激,可能实现RDN术消融靶点的精确定位、减少RDN术的消融点位,从而实现选择性消融。本研究使用高频电刺激,在小型猪肾动脉近中远段分别进行电刺激,通过压力导丝测量并记录消融前和消融后电刺激的肾动脉压力及血流储备分数(fractional flow reserve, FFR),探讨FFR压力导丝监测指导经皮肾动脉交感神经消融的可行性。

## 1 材料和方法

1.1 动物、设备和试剂 广西巴马小香猪11头[上海甲干生物科技有限公司,许可证号:SYXK(沪)2013-0087],平均体质量25 kg左右。5F射频消融导管(5Fr RF Marinr Scxs 80 cm,美敦力公司),7F导引导管(7F RDC mach1 55 cm,美国波士顿科学公司),射频消融仪(德国Stockert GmbH),大型DSA机(Innova 4100,美国GE公司),FFR压力导丝及相关设备(美国St. Jude Medical公司)。氯胺酮(0.1 g/2 mL,福建古田药业有限公司),丙泊酚注射液(200 mg/20 mL,西安立邦制药有限公司),肝素钠注射液(12 500单位/2 mL,河南常生化工有限公司)。

1.2 动物分组及靶点消融 将11头小香猪分为2组,RDN组8头,假手术组3头。采用0.5 mg/kg氯胺酮及0.5 mg/kg地西洋诱导麻醉,氯胺酮静脉麻醉。麻醉成功后,局部备皮消毒,于猪右侧腹股沟进行斜行切口,分离双侧股动脉,置入血管鞘,行左、右肾动脉造影;以7F导引导管作为指引,于肾动脉内分别置入射频消融导管和FFR压力导丝,在X线透视下观察导管贴靠肾动脉情况,在肾动脉内不同位置进行电刺激,监测FFR数值(肾动脉压力/主动脉压力);当FFR数值显著下降时,即在该靶点处进行消融(50℃,10 W,60 s)。消融后即刻重复刺激,如果未观察到以上指标的改变,即认为消融有效。假手术组不进行真实的电刺激及放电消融,其余操作同RDN组,监测FFR数值。

1.3 FFR数值及腔内血压、肾动脉血压、心率的检测方法 分离左侧股动脉,植入血管鞘,以7F导引导管作为指引,于肾动脉内分别置入FFR压力导丝,在肾动脉开口处将FFR数值校正为1,将FFR导丝送入远端3级肾动脉分支,记录FFR数值。于消融术前、消融术后即刻肾动脉近中远段行高频电刺激(20 Hz),并记录FFR数值。

于消融术前、术后即刻检测所有实验用小型猪的腔内血压(通过股动脉鞘直接测得腔内压)并记录。于消融术前、消融术后即刻肾动脉近中远段行高频电刺激,使用造影导管在肾动脉内检测肾动脉压力并记录。使用心电监护记录术前、术后即刻所有实验用小型猪的心率。

1.4 统计学处理 使用SPSS 16.0软件进行分析。检验所测数据是否符合正态分布,若符合正态分布,则采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,并采用配对样本 $t$ 检验比较消融术前和消融术后即刻各指标的差异;若不符合正态分布,则采用中位数(最小值~最大值)表示,并用Wilcoxon配对比较符号秩检验比较消融术前和消融术后各指标的差异。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 安全性评价 RDN组实验用小型猪均成功完成肾动脉靶点消融术,消融术前和术后即刻的心率、血压(腔内压)未见明显差异( $P>0.05$ ,表1)。消融术前、术后即刻行肾动脉造影术结果显示,8头小型猪共16条肾动脉均成功进行射频消融,所有肾动脉

均未见明显肾动脉狭窄(管腔狭窄 $>50\%$ )。

### 3 讨论

肾交感神经的激活是难治性高血压发生的主要病理生理特征。肾脏和自主神经系统通过肾交感神经相连接,肾交感神经分为肾交感传入神经和传出神经。RDN可以同时阻断肾交感传入神经和传出神经,临床试验证实RDN可安全有效地应用于难治性高血压的临床治疗中<sup>[3,7]</sup>。欧洲高血压协会也于2013年将该技术写入难治性高血压的临床治疗指南中,并将其列为II b类推荐,认为该手术可成为药物治疗以外的一项有效的补充治疗手段。本次研究结果也显示了RDN的安全性,所有RDN组实验用小型猪术前和术后即刻的心率、血压无明显改变,均成功进行射频消融,RDN术后即刻复查肾动脉造影发现所有肾动脉均未见明显狭窄(管腔狭窄 $>50\%$ )。然而,2014年3月公布的HTN-3临床试验却使RDN这一承载着治愈难治性高血压、预防恶性心律失常、改善慢性心力衰竭的新型疗法迅速陷入窘境<sup>[4]</sup>。RDN遭遇挫折的最重要原因之一是目前对该术式的终点(术后即刻)判断仍缺乏有效的指标,对如何更精确地消融、如何迅速判断消融的有效性仍缺乏相关的客观评价指标。

肾交感传入神经从肾脏发出,进入脊柱背根投射至中枢神经元(脑干及下丘脑的部分区域),其分布从肾动脉近段至远段逐渐减少。肾交感传入神经将分布于肾脏的化学感受器(感受内环境的改变)和压力感受器(监测肾脏静水压的改变)所发出的信号输送至中枢神经系统(central nervous system, CNS),它的激活可以迅速影响外周的血压。动物实验研究表明,中高频电刺激肾交感传入神经可引起血压迅速暂时性的升高,并且在消融术后重复刺激,血压的反应消失<sup>[8]</sup>。Gal等<sup>[9]</sup>的临床RDN治疗难治性高血压研究结果显示,使用4极导管在肾动脉内进行高频电刺激,可以记录到消融前、消融后即刻血压的变化:使用20 Hz刺激1 min,血压会出现显著上升,但在RDN后重复进行这种刺激,患者血压的变化明显下降。以上两个研究表明,在RDN术前和术后进行高频电刺激,可以评价肾交感神经的活性,从而揭示RDN手术的有效性。本研究中,我们在RDN术前监测了所有RDN组实验用小型猪电刺激后的远端肾动脉FFR数值,结果显示,在靶点

**表1 消融前和消融后即刻心率和腔内血压的变化**  
**Tab 1 Heart rate and blood pressure changes before and immediately after ablation**

Index	<i>n=8, <math>\bar{x}\pm s</math></i>		
	Before RDN	Immediately after RDN	<i>P</i>
Heart rate <i>f</i> /min <sup>-1</sup>	125±13	130±25	0.45
SBP <i>p</i> /mmHg	133±20	128±20	0.23
DBP <i>p</i> /mmHg	85±11	87±15	0.36

RDN: Renal sympathetic denervation; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure. 1 mmHg=0.133 kPa

**2.2 有效性评价** 在消融术前,在靶点处进行电刺激,RDN组实验用小型猪远端肾动脉FFR数值下降(0.98±0.02 vs 0.73±0.07,  $P<0.01$ )。消融术后即刻,在同样的点位进行电刺激,肾动脉FFR数值无明显变化(0.95±0.02 vs 0.97±0.03,  $P=0.25$ ),未观察到无效消融的情况。对消融前后靶点处电刺激后的肾动脉远端FFR数值进行比较,消融后的FFR数值远高于术前,差异有统计学意义(0.73±0.07 vs 0.95±0.02,  $P<0.01$ )。假手术组3头实验用小型猪远端肾动脉FFR数值在手术前后无明显改变。

**2.3 电刺激过程中外周动脉血压及肾动脉血压的变化** 所有RDN组实验用小型猪均于电刺激过程中监测外周动脉血压和远端肾动脉压力的变化。结果(表2)显示,在消融术前,外周动脉血压在电刺激过程中上升( $P<0.01$ ),肾动脉压力在电刺激过程中下降( $P<0.01$ ),在电刺激结束后两者均恢复正常;在消融术后,则未观察到这一现象。

**表2 消融前和消融后即刻电刺激过程中外周动脉血压及肾动脉血压的变化**

**Tab 2 Blood pressure of peripheral artery and renal artery following stimulation before and immediately after ablation**

Index	<i>p</i> /mmHg, <i>n=8, <math>\bar{x}\pm s</math></i>			
	Before RDN		Immediately after RDN	
	Before stimulation	At stimulation	Before stimulation	At stimulation
Peripheral artery				
SBP	133±20	150±15**	128±20	130±14
DBP	85±11	96±13**	87±15	85±12
Renal artery				
SBP	132±13	95±8**	126±18	123±13
DBP	83±9	62±5**	86±10	80±9

RDN: Renal sympathetic denervation; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure. 1 mmHg=0.133 kPa.

\*\*  $P<0.01$  vs before stimulation

处进行电刺激,远端肾动脉 FFR 数值显著下降(电刺激前 vs 电刺激后:  $0.98 \pm 0.02$  vs  $0.73 \pm 0.07$ ,  $P < 0.01$ )。该结果进一步证实了高频电刺激在 RDN 术中应用的可行性。

肾交感神经激活可导致肾动脉收缩和肾脏血流量减少。可以推测,有效阻断肾交感神经后,肾动脉直径会因为血管阻力的降低而发生相应的扩张,从而导致肾血流量增加。我们前期的研究显示,难治性高血压患者其肾动脉直径在 RDN 术后即刻明显扩张 25%(使用 QCA 测量患者的肾动脉直径,由术前的 2.4 mm 扩张至 3.0 mm),提示 RDN 可有效阻断肾交感传出神经,并在术后即刻即可观察到肾血流量的改善<sup>[10]</sup>。监测肾动脉血流量的变化是一个更为直观地反映交感神经活性的指标。但 QCA 为二维测量,且误差较大,操作较为烦琐。FFR 是评价存在病变的冠脉血流量的指标,FFR 数值主要反映了靶血管的最大血流量和正常血管的最大血流量之间的比值,是评价冠脉血流量的金标准。其能否应用于评价肾动脉血流量的改变值得研究。我们将 FFR 应用于 RDN 中,试图通过在术前、术后即刻监测远端肾动脉电刺激后 FFR 数值的变化,判断肾动脉血流量的改变,从而清晰、直观地反映肾动脉交感神经活性的变化。本研究结果显示,RDN 术后即刻,在同样的点位进行电刺激,FFR 数值几乎没有变化( $0.97 \pm 0.03$  vs  $0.95 \pm 0.02$ ,  $P = 0.25$ ),但明显高于术前( $0.95 \pm 0.02$  vs  $0.73 \pm 0.07$ ,  $P < 0.01$ )。提示通过监测远端肾动脉 FFR 数值,可以判断 RDN 的即刻有效性。

本研究发现靶点处电刺激后检测的 FFR 数值在消融前和消融后有显著的差异,提示采用 FFR 压力导丝监测指导 RDN 似乎可以成为一种新的手术模式。但本研究动物数量较少,且缺乏相应的分子机制研究,故仍需要更大型的动物实验及临床试验进一步验证其机制及有效性。

## [参考文献]

- [1] Schmieder R E, Redon J, Grassi G, Kjeldsen S E, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH position paper: renal denervation — an interventional therapy of resistant hypertension [J]. *J Hypertens*, 2012, 30: 837-841.
- [2] Pathak A, Girerd X, Azizi M, Benamer H, Halimi J

- M, Lantelme P, et al. Expert consensus: renal denervation for the treatment of arterial hypertension [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012, 105(6/7): 386-394.
  - [3] Symplicity HTN-2 Investigators; Esler M D, Krum H, Sobotka P A, Schlaich M P, Schmieder R E, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376: 1903-1909.
  - [4] Bhatt D L, Kandzari D E, O'Neill W W, D'Agostino R, Flack J M, Katzen B T, et al. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1393-1401.
  - [5] Mancia G, Mahfoud F, Narkiewicz K, Ruilope L M, Schlaich M P, Schmieder R E, et al. 4A.01: Long-term effects of renal artery denervation in real world patients with uncontrolled hypertension from the Global Symplicity Registry [J]. *J Hypertens*, 2015, 33 (Suppl 1): e49.
  - [6] Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion [J]. *Klin Wochenschr*, 1989, 67: 858-864.
  - [7] Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka P A, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study [J]. *Lancet*, 2009, 373: 1275-1281.
  - [8] Chinushi M, Izumi D, Iijima K, Suzuki K, Furushima H, Saitoh O, et al. Blood pressure and autonomic responses to electrical stimulation of the renal arterial nerves before and after ablation of the renal artery [J]. *Hypertension*, 2013, 61: 450-456.
  - [9] Gal P, de Jong M R, Smit J J, Adiyaman A, Staessen J A, Elvan A. Blood pressure response to renal nerve stimulation in patients undergoing renal denervation: a feasibility study [J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29: 292-295.
  - [10] 徐佑龙,刘宗军,金惠根,郜俊清,严鹏勇,张文全,等. 经皮肾动脉交感神经消融术对难治性高血压患者术后即刻肾动脉直径的影响 [J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36: 862-866.
- XU Y L, LIU Z J, JIN H G, GAO J Q, YAN P Y, ZHANG W Q, et al. Evaluation of the renal artery diameter immediately after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2015, 36: 862-866.