

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.10.1174

· 研究简报 ·

冷盐水灌注导管在经皮肾动脉交感神经消融术中的安全性和有效性

徐佑龙, 李清丽, 邓伟明, 张文全, 王明瑜, 刘宗军, 沈 灯*
上海中医药大学附属普陀医院心内科, 上海 200062

[关键词] 冷盐水; 灌注导管; 肾交感神经消融术; 难治性高血压
[中图分类号] R 515.3 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2018)10-1174-03

Safety and efficacy of saline-irrigated radiofrequency ablation catheter applied in renal sympathetic denervation

XU You-long, LI Qing-li, DENG Wei-ming, ZHANG Wen-quan, WANG Ming-yu, LIU Zong-jun, SHEN Deng*
Department of Cardiology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

[Key words] cold saline; irrigated ablation catheter; renal sympathetic denervation; resistant hypertension
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(10): 1174-1176]

难治性高血压是指使用3种或3种以上的降压药(包含一种利尿剂)且均使用至最大剂量,患者血压仍无法达标^[1]。经皮肾动脉交感神经消融术(renal sympathetic denervation, RDN)是近年来兴起的一项新型介入治疗手术,其主要应用于难治性高血压的临床治疗^[2]。虽然近期公布的HTN-3试验为中性结果^[3],但对RDN的探索和研究并未停止,如何更好、更彻底地消融成为新的课题。冷盐水灌注导管主要应用于心律失常的射频消融手术中,与普通消融导管比较具有预防导管表面血栓形成、导管消融表面温度更低、能消融到更深的组织等优势^[4-5]。这些特性对消融靶点位于肾动脉外膜交感神经的RDN手术有潜在的优势。本研究拟探讨冷盐水灌注导管在RDN中的安全性和有效性。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选择上海中医药大学附属普陀医院心内科2014至2015年收治的难治性高血压患者共30例。纳入标准:年龄18~85岁,收缩压>160 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa;合并糖尿病的患者收缩压>150 mmHg),服用3种或3种以上降压药(包含一种利尿剂);排除标准:估计的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR;采用

MDRD公式计算)低于45 mL/(min·1.73 m²),瓣膜性心脏病患者,妊娠或准备妊娠的患者。所有患者入院后采用5点测血压法(每天测5次血压,时间分别为6:00、10:00、14:00、18:00和22:00)监测血压。本研究经我院伦理委员会审核批准[PTEC-A-2015-13(S)-1],所有患者均签署知情同意书。

1.2 患者分组与消融方法 所有患者采用随机数字表法随机分为冷盐水灌注消融导管组及普通消融导管组,每组15例。于基本检查完善后行RDN。患者术前一次嚼服肠溶阿司匹林300 mg,术中静脉注射普通肝素6 000 U。右侧腹股沟处消毒,于股动脉穿刺,置入7 F血管鞘。先以6 F JR导管进行左右肾动脉造影,明确肾动脉走行、数目、有无狭窄。普通消融导管组在造影结束后,沿鞘管送入7 F导引导管(7 F RDC mach1 55 cm,波士顿科学公司),于7 F导引导管内置入射频消融导管(ABI-Therapy, 5 F, St.jude Medical公司),分别在双侧肾动脉行RDN。消融模式:温度45~50℃,功率5~15 W,进行螺旋式消融,每个点消融30~60 s。冷盐水灌注消融导管组在造影结束后,直接送入灌注导管(Rhythm Cool,北京心诺普医疗器械有限公司),分别在双侧肾动脉行RDN,消融模式为:温度43℃,功率10 W,进行螺旋式消融,每个点消融30~60 s,灌注流

[收稿日期] 2018-03-24 [接受日期] 2018-05-04
[基金项目] 上海市医学重点专科项目(ZK2015A17). Supported by Key Medical Program of Shanghai (ZK2015A17).
[作者简介] 徐佑龙, 硕士, 住院医师. E-mail: xy11201@yahoo.cn
*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-22233222, E-mail: sdwy_12@sina.com

量为 10 mL/min。两组患者术中均记录消融参数（消融点数、阻抗起始值、阻抗下降率、实际消融功率）及实际消融温度，术后复查肾动脉造影，检查有无肾动脉狭窄。所有患者 RDN 后继续监测血压，并于术后 6 个月随访动态血压。

1.3 观察指标 主要观察指标为从入组开始至术后 6 个月时的动态血压。次要观察指标是急性期和慢性期安全性（消融术后即刻有无 >60% 的肾动脉狭窄）。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 19.0 软件分析数据。计量资料若符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验，组内治疗前后比较采用配对 t 检验，检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 患者临床基线资料 普通消融导管组及冷盐水灌注消融导管组患者的年龄、体质量指数、eGFR、合并疾病等基线资料基本相似，两组患者基线动态血压差异也无统计学意义（表 1）。所有患者治疗高血压病均 5 年以上，两组平均服用降压药均为 3 种（均包含 1 种利尿剂）。

表 1 纳入患者的基线资料

指标	N=15	
	普通消融导管组	冷盐水灌注消融导管组
动态收缩压 p/mmHg , $\bar{x} \pm s$	168.5 ± 9.3	161.3 ± 10.4
动态舒张压 p/mmHg , $\bar{x} \pm s$	95.2 ± 8.7	90.4 ± 6.8
年龄 (岁), $\bar{x} \pm s$	65.3 ± 6.8	63.2 ± 7.5
性别 (男/女) n/n	10/5	9/6
体质量指数 ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$), $\bar{x} \pm s$	32.3 ± 2.3	31.5 ± 3.3
糖尿病/冠心病/高脂血症 $n/n/n$	3/1/2	4/1/3
eGFR $\bar{x} \pm s$	78.5 ± 10.2	80.3 ± 11.5
肌酐 $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	78.2 ± 11.8	68.3 ± 9.4
心率 f/min^{-1} , $\bar{x} \pm s$	70.4 ± 12.3	75.6 ± 11.7

1 mmHg=0.133 kPa. eGFR: 估计的肾小球滤过率, 单位为 $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)$

2.2 使用不同消融导管对动态血压的影响 普通消融导管组和冷盐水灌注消融导管组消融术后 6 个月动态血压均较术前下降，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；2 组患者之间比较，动态血压在术前及术后 6 个月差异均无统计学意义（表 2）。

2.3 使用不同消融导管对 RDN 消融参数及消融温度的影响 所有患者均成功进行了 RDN。普通消融导管组和冷盐水灌注消融导管组患者的消融点数、阻

抗起始值及阻抗下降率差异均无统计学意义。冷盐水灌注消融导管组实际消融功率更高，而实际消融温度更低，与普通消融导管组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 2 不同消融导管对平均动态血压的影响

指标	p/mmHg , $n=15$, $\bar{x} \pm s$	
	普通消融导管组	冷盐水灌注消融导管组
动态收缩压		
术前	168.5 ± 9.3	161.3 ± 10.4
术后 6 个月	136.8 ± 6.5*	138.5 ± 8.2*
动态舒张压		
术前	95.2 ± 8.7	90.4 ± 6.8
术后 6 个月	81.3 ± 5.6*	82.5 ± 7.2*

1 mmHg=0.133 kPa. * $P < 0.05$ 与术前比较

表 3 不同消融导管组的消融参数和实际消融温度

参数	$n=15$, $\bar{x} \pm s$	
	普通消融导管组	冷盐水灌注消融导管组
消融点数	11.4 ± 3.5	10.3 ± 2.1
阻抗起始值 Z/Ω	181.6 ± 15.3	185.7 ± 13.2
阻抗下降率 (%)	11.5 ± 2.2	12.4 ± 3.1
实际消融功率 P/W	5.6 ± 2.4*	10.6 ± 1.3
实际消融温度 $\theta/^\circ\text{C}$	47.8 ± 8.3*	26.7 ± 5.1

* $P < 0.05$ 与冷盐水灌注消融导管组比较

2.4 使用不同消融导管对肾动脉的影响 在消融术后即刻复查肾动脉造影，结果显示，普通消融导管组有 8 例患者出现不同程度的肾动脉痉挛（程度为 30%~40%，推注硝酸甘油后好转），而冷盐水灌注消融导管组未发现有肾动脉痉挛的患者，两组比较差异有统计学意义 ($P=0.03$)。术后 6 个月复查肾动脉造影，两组患者中均未发现肾动脉狭窄。

2.5 使用不同消融导管对术后 6 个月使用药物情况的影响 术后 6 个月，普通消融导管组和冷盐水灌注消融导管组患者服用的降压药种类较术前均减少，患者使用药物情况见表 4。

表 4 两组患者术前和术后 6 个月使用降压药情况

降压药种类	N=15, n			
	普通消融导管组		冷盐水灌注消融导管组	
	术前	术后	术前	术后
钙离子拮抗剂	15	15	15	15
利尿剂	15	5	15	6
ACEI/ARB	15	10	15	12
直接肾素抑制剂	0	0	1	0
β 受体阻滞剂	3	2	4	3
α 受体阻滞剂	2	0	2	0

ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂

3 讨论

目前,全世界范围内有 8%~18% 的高血压患者被诊断为难治性高血压^[6],如何治疗是一个世界范围内的难题。RDN 是近年来兴起的一项新型介入治疗技术。一项大型临床试验结果显示,RDN 可以在标准化药物治疗的基础上,为难治性高血压患者提供额外的降压获益(术后 6 个月的动态血压显示,接受 RDN 的患者血压可以额外降低 6 mmHg)^[7]。虽然 2014 年 3 月公布的 HTN-3 临床试验为中性结果^[3],但对这一领域的研究并没有停滞,如何保质保量地完成 RDN 成为该领域研究的焦点。

Sakakura 等^[8]研究认为人类的肾动脉交感神经分布遵循以下规律:(1)肾动脉近段、中段神经分布多于远段;(2)肾动脉近段、中段神经距内膜的距离大于远段;(3)肾动脉腹侧交感神经分布最多;(4)肾动脉上侧交感神经距内膜最远;(5)50% 的交感神经分布于距离内膜 2.44 mm 以内的区域,75% 的交感神经分布于距离内膜 4.28 mm 以内的区域,90% 的交感神经分布在距离内膜 6.39 mm 以内的区域。鉴于以上解剖基础,如何能保证透壁消融是决定 RDN 效果的一个关键问题。冷盐水灌注导管在临床上已有超过 10 年的使用经验,相较于普通消融导管,冷盐水灌注导管可以在消融时实现内膜组织温度低、外膜组织温度高这一特性,而这一特性正是 RDN 所需要的。

从消融有效性方面考虑,RDN 消融需要保证输出足够的实际功率以达到预期的消融深度。本研究结果显示,与普通导管相比,灌注导管组实际消融功率更高[(10.6±1.3)W vs (5.6±2.4)W, $P<0.05$]。虽然 2 组患者术后半年的动态血压相比差异无统计学意义,但更高的实际消融功率对肾动脉交感神经的损伤会更彻底,其远期降压效果值得期待。鉴于本次研究样本量较少(每组 15 例)、普通导管组消融功率也较高[平均(5.6±2.4)W],尚无法得出更高的消融功率与血压降低之间的相关性。

从消融安全性方面考虑,RDN 消融需要避免血液和血管内膜出现过高的温度。灌注导管因为其表面有水膜包裹,冷盐水会对导管贴靠处的内膜进行降温,使得导管与内膜接触面的温度更低,同时由于导管头端有水膜包裹,也可一定程度上降低导管对肾动脉内膜的物理刺激。其最大的优势是保护肾动脉内膜,预防肾动脉狭窄/痉挛等手术相关并发症,提高手术的安全性。我们的研究结果显示,与普通消融

导管组相比,冷盐水灌注消融导管组消融温度更低[(26.7±5.1)°C vs (47.8±8.3)°C, $P<0.05$]。我们在消融术后即刻复查肾动脉造影,在普通消融导管组有 8 例患者出现不同程度的肾动脉痉挛,而冷盐水灌注消融导管组未发现有肾动脉痉挛的患者。虽然两组患者在术后即刻、术后 6 个月盐水均未发生>60% 的肾动脉狭窄,但冷盐水灌注导管能有效预防肾动脉痉挛,这也能很大程度上避免肾动脉狭窄的发生。

[参考文献]

- [1] MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, CIFKOVA R, FAGARD R, GERMANO G, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *J Hypertens*, 2007, 25: 1105-1187.
- [2] SCHLAICH M P, SCHMIEDER R E, BAKRIS G, BLANKESTIJN P J, BÖHM M, CAMPESE V M, et al. International expert consensus statement: percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 2031-2045.
- [3] BHATT D L, KANDZARI D E, O'NEILL W W, D'AGOSTINO R, FLACK J M, KATZEN B T, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1393-1401.
- [4] NAKAGAWA H, YAMANASHI W S, PITHA J V, ARRUDA M, WANG X, OHTOMO K, et al. Comparison of *in vivo* tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation[J]. *Circulation*, 1995, 91: 2264-2273.
- [5] VEST J A, SEILER J, STEVENSON W G. Clinical use of cooled radiofrequency ablation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19: 769-773.
- [6] JUDD E, CALHOUN D A. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes[J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28: 463-468.
- [7] AZIZI M, SAPOVAL M, GOSSE P, MONGE M, BOBRIE G, DELSART P, et al; Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385: 1957-1965.
- [8] SAKAKURA K, LADICH E, CHENG Q, OTSUKA F, YAHAGI K, FOWLER D R, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 635-643.

[本文编辑] 孙 岩