

## • 实验研究 Experimental research •

## 经皮肾交感神经射频消融术新器械研制及实验研究

张 建, 陈 翔, 郭志福, 诸国俊, 阚 通, 谭洪文, 赵仙先, 马丽萍

**【摘要】 目的** 探讨新型国产 FlashPiont™ 多极肾动脉射频消融导管用于经皮肾交感神经射频消融术的可行性及安全性。**方法** FlashPiont™ 多极肾动脉射频消融导管头端为螺旋形弯曲状, 设有 4 个消融电极。选用健康实验犬 10 只, 均经股动脉鞘管将 FlashPiont™ 导管送入右肾动脉主干放电消融 2 次。术后 1 个月复查肾动脉造影并处死实验犬, 作肾动脉交感神经病理学检查。**结果** 10 只实验犬均顺利完成一侧去肾神经术。术后即刻肾动脉造影未见肾动脉狭窄、血栓形成及夹层等并发症; 术后 1 个月复查造影见两侧肾动脉均通畅, 未发现肾动脉狭窄、夹层等并发症, 组织病理学检查发现肾动脉血管周围交感神经明显坏死。**结论** FlashPiont™ 多极肾动脉射频消融导管设计合理、操作简单, 能安全、有效地消融犬肾交感神经。

**【关键词】** 肾动脉消融; 犬; 多极消融导管

中图分类号: R544.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2016)-04-0341-04

Development and experimental study of a new instrument used for percutaneous renal sympathetic radiofrequency ablation ZHANG Jian, CHEN Xiang, GUO Zhi-fu, CHU Guo-jun, KAN Tong, TAN Hong-wen, ZHAO Xian-xian, MA Li-ping. Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: MA Li-ping, E-mail: qyw20070901@tom.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the feasibility and safety of a novel domestic FlashPiont™ multipolar renal artery radiofrequency ablation catheter in performing renal sympathetic denervation. **Methods** The head end of a FlashPiont™ multipolar renal artery radiofrequency ablation catheter had a spiral shape and was equipped with four electrodes. Ten healthy canines were selected, a FlashPiont™ catheter was inserted into the right main renal artery through femoral artery sheath, and electro-discharge ablation was performed 2 times. One month after the ablation, re-examination of renal angiography was employed and the experimental canines were sacrificed, the renal sympathetic nerve was removed and send for pathological examination. **Results** Unilateral renal sympathetic denervation was successfully accomplished in all 10 experimental canines. Renal angiography performed immediately after the ablation showed that no complications such as renal artery stenosis, thrombosis, dissection, etc. were found. One month after the ablation, renal angiography demonstrated that bilateral renal arteries were patent, and no renal artery stenosis, dissection or other complications were observed. Histopathological examination revealed that obvious necrosis of sympathetic nerve surrounding renal artery was observed. **Conclusion** The design of FlashPiont™ multipolar renal artery radiofrequency ablation catheter is reasonable and its manipulation is simple. This ablation catheter can safely and effectively ablate the renal sympathetic nerve of the canine. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 341-344)

**【Key words】** renal artery ablation; canine; multipolar ablation catheter

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.04.016

基金项目: 第二军医大学长海医院“1055”学科特色培育项目(CH105531700)

作者单位: 200433 上海 第二军医大学附属长海医院心血管内科

通信作者: 马丽萍 E-mail: qyw20070901@tom.com

高血压是最常见的心血管疾病之一。近年国外一些临床试验研究已证实以导管为基础的去肾交感神经术,能有效降低难治性高血压患者血压<sup>[1-5]</sup>。然而,仍有 10% 患者接受去肾交感神经术后没有反应,更多患者仅有部分血压下降<sup>[2]</sup>。一项针对经皮肾交感神经射频消融术(RSD)的大型临床研究——Symplcity HTN-3 研究甚至出现了阴性结果,RSD 治疗组患者在降低收缩压方面没有获益<sup>[6]</sup>。对于这一研究结果,目前仍有争议。一个可能的原因是器械因素,Symplcity 导管系统存在一些不足,例如导管仅有单个电极,每次只能对一个部位作消融,手术耗时较长;若遇肾动脉迂曲,头端贴壁较难,且很难保证对肾动脉壁作 360°螺旋形消融;射频能量为低功率,虽然安全性好,但穿透深度受限,可能难以消融深部交感神经。随着消融系统不断研究改进,目前市场上已出现第二代消融导管系统,在消融效果和安全性上均有提升。本研究采用新型国产 FlashPiont™ 多极肾动脉射频消融导管开展 RSD 术动物实验研究,评价该消融导管的有效性和安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 FlashPiont™ 多极肾动脉消融导管及体外测试

FlashPiont™ 多极肾动脉消融导管(上海微创电生理医疗科技公司)长 0.9 m,直径 6 F,头端为螺旋形弹性结构,可拉直,有利于输送,去除外力后可恢复至螺旋形。根据其螺旋形结构长度和直径,分为 15/8 mm 和 21/11 mm 2 种型号。4 对电极均匀排布于导管螺旋结构弯曲处,头端多微孔设计,用于冷盐水灌注下消融;消融导管进入肾动脉后,4 对电极会分别紧贴在肾动脉壁 4 个侧面。

为检测 FlashPiont™ 消融导管输送及贴壁性能,进行体外测试:将导管通过 8 F 鞘管送入直径分别为 6 mm 和 8 mm(相当于人肾动脉内径)透明软管中,观察导管头端螺旋形弹性结构能否自行张开,4 个消融电极与管腔贴壁是否良好。

### 1.2 RSD 术动物实验

选用健康实验犬(海军动物医学研究所提供)10 只,体质量(18.5±1.58) kg,雌雄不限。氯胺酮(10 mg·kg<sup>-1</sup>)诱导麻醉后,以特制 V 形固定架将实验犬仰卧固定后置于 DSA 机手术操作台上,背部放置消融电极片,连接射频消融仪(上海微创医疗器械公司);备皮、消毒、铺巾,术中给予丙泊酚(0.2 mg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>)维持麻醉并连续心电图监护和氧饱和度监测;穿刺右股动脉及左股静脉,穿刺成功后股动脉

置入 8 F 防漏鞘管,股静脉置入 6 F 防漏鞘管,经鞘管注射普通肝素(100 U/kg)及生理盐水;经动脉鞘管送入 8 F 肾动脉专用导管至右肾动脉开口,沿肾动脉导管送入 FlashPiont™ 导管至肾动脉主干,造影及透视显示导管位置准确、到位后,导管尾端连接灌注泵(消融时冷盐水以 17 ml/min 灌注);连接射频消融仪,进行右肾动脉消融(4 个电极消融能量设置参数均为温度 45℃、能量输出 15 W、消融时间 60 s、消融平均功率 15 W,消融导管 4 个电极自动循环消融);一个循环后将消融导管回撤 10 mm,作第二次循环消融,以确保消融最大限度覆盖肾动脉内壁。

### 1.3 动物随访及组织病理学分析

RSD 术后实验犬随访 1 个月,复查肾动脉造影,同时处死动物并取出右肾动脉及周围组织,以 4% 多聚甲醛溶液固定 24 h,常规石蜡包埋、苏木精-伊红染色,作组织病理学检查,观察分析肾交感神经损毁情况。

## 2 结果

### 2.1 FlashPiont™ 消融导管体外测试结果

FlashPiont™ 消融导管头端在不同内径透明软管中,表现出不同程度的螺旋功能;在不同程度螺旋结构下,导管头端 4 个消融电极能均匀地与鞘管内侧 4 个不同方向的侧壁贴靠,可保证鞘管内壁各面方向均受到消融。

### 2.2 RSD 术后基本情况

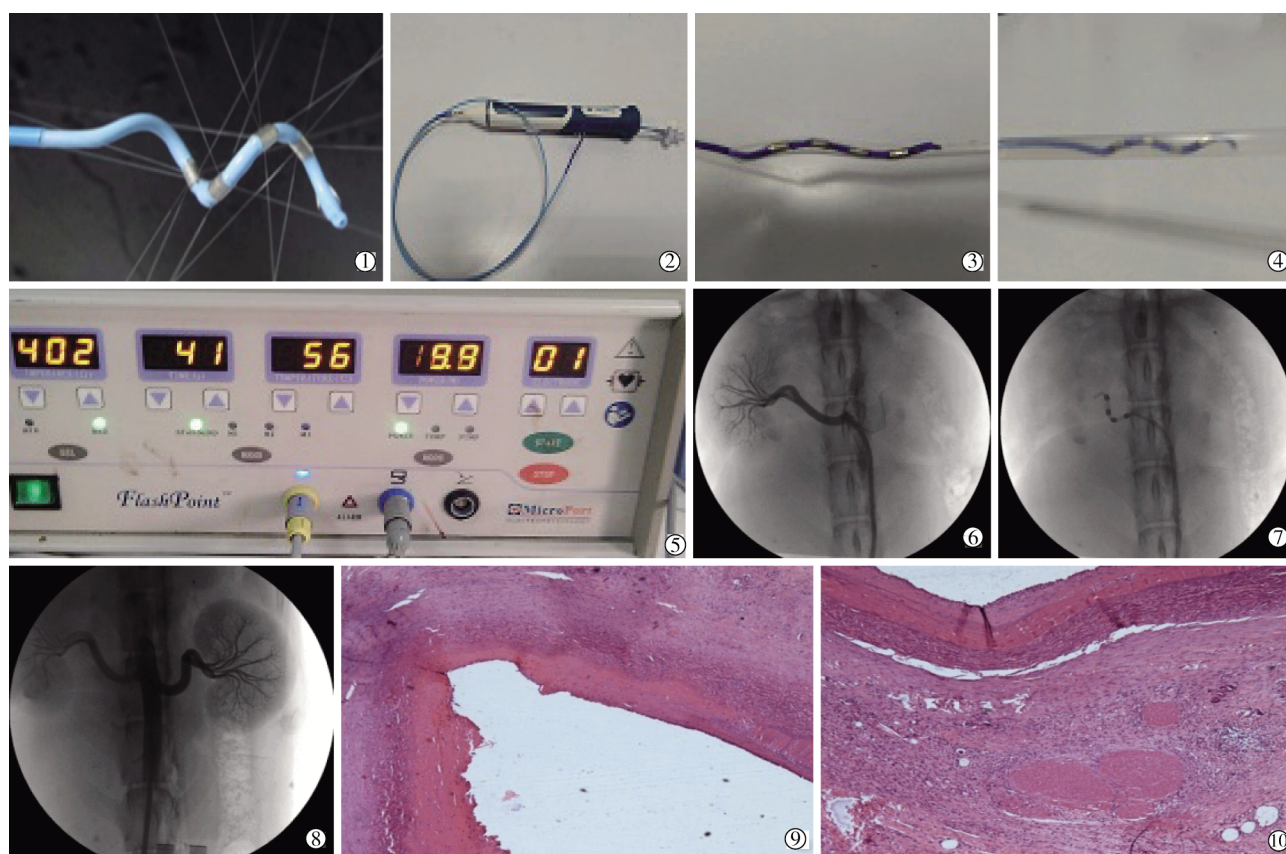
10 只实验犬均顺利完成一侧去肾神经 RSD 术。术后即刻肾动脉造影未见肾动脉狭窄、血栓形成及夹层等并发症,术后 1 个月均健康存活,复查造影见两侧肾动脉均通畅,未发现肾动脉狭窄、夹层等并发症。

### 2.3 组织病理学观察

术后 1 个月肾动脉病理学检查显示,50 倍光镜下右肾动脉血管结构完整,无明显增生及狭窄,内膜为损伤后修复形态,内层弹力板排列结构紊乱;100 倍光镜下右肾交感神经坏死,结构紊乱,细胞核数量减少,周围炎性细胞浸润(图 1)。

## 3 讨论

高血压是全球性公共健康问题,口服降压药为目前最主要治疗方法<sup>[7]</sup>。但有部分患者,使用超过 3 种降压药(其中一种为利尿剂)仍不能控制血压,临床上排除继发原因后称这类高血压为顽固性高血



①新型国产 FlashPiont™ 多极肾动脉射频消融导管, 4 对电极均匀分布于导管螺旋结构弯曲处; ②③④消融导管体外测试及在 5 mm 软管中的形态, 在 8 mm 软管中的形态; ⑤射频消融仪工作参数: 自左至右数字显示分别表示阻抗( $\Omega$ )、消融时间(s)、消融温度( $^{\circ}\text{C}$ )、消融功率(W)、工作电极编号; ⑥RSD 术中实验犬右肾动脉选择性造影; ⑦实验犬右肾动脉消融; ⑧术后 1 个月双侧肾动脉造影复查见肾动脉无狭窄; ⑨术后 1 个月 50 倍光镜下见右肾动脉内膜损伤后修复, 内层弹力板排列结构紊乱; ⑩术后 1 个月 100 倍光镜下见右肾交感神经坏死, 结构紊乱, 细胞核数量减少, 周围炎性细胞浸润

图 1 FlashPiont™ 多极肾动脉消融导管动物实验研究

压<sup>[8]</sup>。研究表明, 交感神经系统激活是加重高血压的主要因素之一<sup>[9]</sup>, 肾交感传入神经纤维主要起交感神经激活作用, 来自肾脏的多种信号作用于中枢神经系统时交感神经冲动释放, 引起血压升高<sup>[10]</sup>。因此, 阻断肾交感传出神经可起到降压作用。RSD 术通过阻断分布在肾脏的传入和传出神经, 达到降低血压的目的。

多个研究表明, RSD 术作为近年热门的新技术, 可良好控制顽固性高血压<sup>[11]</sup>。但近期一项多中心、前瞻性随机对照研究——Symplcity HTN-3 研究却得出阴性结果。很多专家提出, Symplcity HTN-3 研究有缺陷, 不能完整反映 RSD 术效果, 例如许多手术医师经验不足、消融位置不准确等, 且最受质疑的是该研究使用的 Symplcity 消融导管系统存在一些不足(仅有单个电极, 每次只能对一个部位作消融, 手术耗时较长, 很难保证对肾动脉壁作 360°螺旋形消融), 影响肾交感神经消融效果。有研究对 Symplcity HTN-3 研究的机构进行分析, 发现

有些中心的完全消融率<25%, 这也一定程度上影响了该研究结果未达到有效终点<sup>[12]</sup>。美国 Biosense Webster 公司一项采用 Renlane 肾动脉螺旋导管对 150 头猪进行消融的动物实验显示, 只有被消融的肾动脉交感神经比例>50%, 才会使去甲肾上腺素显著下降(50%)<sup>[13]</sup>。可见, 肾动脉交感神经充分消融, 对最终临床试验研究成功至关重要。若要达到肾交感神经有效消融, 从而降低血压, 需具备两大关键要素: ①电极消融灶充分覆盖肾动脉交感神经; ②优化消融参数, 确保足够消融深度。

因此, 多极消融导管已成为新的研究方向。多极消融导管的最大好处是一次可消融多个部位, 且通过多个电极之间固定距离, 使消融部位更好地覆盖整个管腔, 达到精准消融, 另外还能降低射线暴露时间。研究表明, 美国 St.Jude 医疗公司 EnligHTN 多电极消融导管与其它射频消融系统相比, 具有快速、有效、精准及降低射线暴露时间等特性<sup>[14-15]</sup>。本研究新型国产 FlashPiont™ 多极肾动脉消融导管的

设计特点:①头端螺旋形设计,4 对电极均匀排布于螺旋弯曲处。头端螺旋结构具有形状记忆恢复功能,通过鞘管输送时可拉直以利于输送,去除外力后自形恢复至螺旋形,并有一定张力,以便弯曲处电极可更好地与血管壁贴壁;当消融导管进入肾动脉,4 对电极将会分别紧贴在肾动脉血管壁 4 个侧面上;由于多个电极空间结构上交错排布,其在肾动脉内能较大面积覆盖肾动脉内壁,可消融足够多交感神经,尽可能减少遗漏。②头端为多微孔设计,有利于冷盐水灌注,达到局部消融点温度下降的作用;有利于保持消融功率(本实验中消融有效功率多稳定在 15 W 左右),有效提高消融灶深度和面积,达到充分消融效果;多孔灌注另一好处是能量透壁性好,可减少内膜损伤。③一键操作设计。消融前将多极导管每一电极设置好消融参数(如实验参数为温度 45℃,能量输出 15 W,消融时间 60 s),消融导管定位完毕按消融键后每个电极按参数依次放电,无需调整电极具体位置,使血管壁 4 个侧面靶点均能有效得到消融,既简化了操作步骤,有效减少手术时间,又降低射线暴露时间。

需要注意的是,术中同一部位只能消融一次,以防止消融过度导致肾功能损伤。为达到更好的消融效果,我们的操作方法是稍回撤消融导管 5~8 mm 即作第二轮消融,以达到更多部位消融目的。本研究术后 1 个月随访证实,肾动脉内膜因消融出现明显的损伤后修复,组织病理学检查结果可见肾交感神经受到有效损毁,肾动脉造影显示肾动脉管腔未出现明显狭窄等并发症。

本研究初步证实,新型国产 FlashPiont™ 多极肾动脉消融导管可以安全、有效地消融犬肾交感神经,操作简单易行。本研究不足之处在于未建立高血压动脉模型,其真实降压效果有待进一步研究;未设与普通消融导管比较的对照组,其优势分析尚无准确数据支持。

#### [参 考 文 献]

[1] 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:

1275-1281.

- [2] Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2012, 126: 2976-2982.
- [3] Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsiachris D, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for the treatment of resistant hypertension: first experience in greece with significant ambulatory blood pressure reduction[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2012, 53: 237-241.
- [4] Voskuil M, Verloop WL, Blankestijn PJ, et al. Percutaneous renal denervation for the treatment of resistant essential hypertension: the first dutch experience[J]. *Neth Heart J*, 2011, 19: 319-323.
- [5] Krum H, Schlaich MP, Bohm M, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study[J]. *Lancet*, 2013, 383: 622-629.
- [6] Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. Symplicity HTN-3 investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1393-1401.
- [7] Polimeni A, Curcio A, Indolfi C. Renal sympathetic denervation for treating resistant hypertension[J]. *Circ J*, 2013, 77: 857-863.
- [8] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the american heart association professional education committee of the council for high blood pressure research[J]. *Hypertension*, 2008, 51: 1403-1419.
- [9] Mahfoud F, Linz D, Bohm M. Heart and kidneys. Renal denervation as therapy for hypertension[J]. *Herz*, 2013, 38: 67-75.
- [10] Bortolotto LA, Midlej-Brito T, Pisani C, et al. Renal denervation by ablation with innovative technique in resistant hypertension [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2013, 101: E77-E79.
- [11] 周 耕, 卢 川, 程永德. 肾交感神经消融术临床研究进展[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 1-7.
- [12] Esler M. Renal denervation for treatment of drug-resistant hypertension[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25: 107-115.
- [13] Tzafiri AR, Mahfoud F, Keating J. TCT-402 renal norepinephrine reduction following radiofrequency renal denervation correlates with extent of nerve ablation: roles of ablation areas, anatomy, and number of treatments[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: B119.
- [14] Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2132-2140.
- [15] 余锂镭, 鲁志兵, 江 洪. 肾交感神经消融手术器械的选择[J]. *临床内科杂志*, 2014, 31: 16-19.

(收稿日期:2015-09-29)

(本文编辑:边 岱)