

## ·实验研究 Experimental research·

## 射频消融犬心室流出道间隔初步实验研究

阚 通, 章 伟, 张 敏, 张 建, 储国俊, 秦永文

**【摘要】 目的** 初步探讨射频消融犬心室流出道间隔对左心室结构与功能的影响。**方法** 以健康实验犬为模型,射频消融心室流出道间隔处肌肉。术前经胸超声检测左心室流出道宽度、收缩期室间隔厚度和射血分数等指标,消融成功后即刻检测超声指标,术后 1、3 个月分别复查存活犬超声指标,作组织病理学检查。**结果** 10 只实验犬中 9 只消融成功,1 只术中发生室颤死亡;1 只消融成功但麻醉过深,出现呼吸抑制死亡。手术即刻成功率为 80%,8 只术后存活至预定随访时间点。与术前相比,存活犬术后即刻、术后 1 个月、术后 3 个月左心室流出道宽度、收缩期室间隔厚度差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),射血分数差异均无统计学意义( $P>0.05$ );组织病理学检查可见明显改变;心电图、血压未见明显变化。**结论** 初步验证射频消融实验犬心室流出道间隔心肌具有一定的安全性和有效性,为进一步动物实验和临床试验提供了有用参数和实验依据。

**【关键词】** 肥厚型心脏病;室间隔;心室流出道梗阻;经导管射频消融;犬

中图分类号:R542.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-02-0153-04

**Radiofrequency ablation of ventricular outflow tract septum: a preliminary study in experimental**

**canine** KAN Tong, ZHANG Wei, ZHANG Min, ZHANG Jian, CHU Guojun, QIN Yongwen. Department of Cardiology, Affiliated Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: QIN Yongwen, E-mail: chqinyw@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of radiofrequency ablation (RFA) of ventricular outflow tract septum on the left ventricular structure and function in experimental canine. **Methods** Healthy experimental dogs were used for this study. RFA of the myocardium at ventricular outflow tract septum was performed. Before RFA, thoracic ultrasound examination was used to determine the width of left ventricular outflow tract, the systolic interventricular septum thickness, left ventricular ejection fraction, etc. The ultrasound examination was performed immediately after RFA to check the above indexes. Ultrasound examination was employed one and 3 months after RFA to record the above indexes of the survived dogs, and pathological examination was made. **Results** Among the 10 experimental dogs, successful RFA was achieved in 9, and one dog died of ventricular fibrillation. In one dog RFA was successfully accomplished, but it died of respiratory inhibition due to over-deep anesthesia. Immediate success rate of surgery was 80%, eight dogs survived to the scheduled follow-up time point. The width of left ventricular outflow tract and the systolic interventricular septum thickness determined immediately after RFA as well as one and three months after RFA in the survived dogs were significantly different from the preoperative data ( $P<0.05$ ). Histopathologically, striking microscopic changes could be observed. No obvious changes in ECG and blood pressure were seen. **Conclusion** The results of this study indicate that RFA of ventricular outflow tract septum in experimental dogs is safe and effective, which provides useful parameters and experimental basis for further animal experiments and clinical trials. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 153-156)

**【Key words】** hypertrophic cardiomyopathy; ventricular septum; ventricular outflow obstruction; transcatheter radiofrequency ablation; canine

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.02.013

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: 秦永文 E-mail: chqinyw@163.com

肥厚型心肌病(HCM)是一种常染色体显性遗传性心肌病<sup>[1]</sup>。文献报道发病率为 0.2%,年猝死率为 2%~4%,伴有较多危险因素者猝死率为 4%~6%<sup>[2-3]</sup>。目前对 HCM 伴发左心室流出道梗阻,即梗阻性肥厚型心肌病(HOCM)<sup>[4]</sup>尚无理想治疗措施,临床上首选药物治疗。部分患者药物治疗效果不佳或不能耐受药物治疗,需借助经皮室间隔心肌化学消融术(PTSMA)、外科手术和双腔起搏器治疗<sup>[5]</sup>。射频消融(RFA)治疗 HOCM 是近年发展的颇有前景的方法<sup>[6-7]</sup>,但还不成熟,手术例数少,需有更多证据验证其安全性和有效性<sup>[8]</sup>。本实验通过超声定位下 RFA 术消融犬左心室流出道间隔,观察消融对左心室结构与功能的影响,初步探讨 RFA 治疗 HOCM 的安全性和有效性。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验器材

取健康实验犬 10 只(海军动物医学研究所提供),体重(12.22±1.86) kg,雌雄不限。实验器材包括 X 线放射成像系统(德国 Siemens 公司),RFA 仪、盐水灌注系统(美国 Biosense Webster 公司),心电、压力监测系统(上海奥尔科特生物科技公司),自制 V 型实验动物固定板,以及盐酸塞拉嗪注射液(吉林敦化圣达动物药品公司)、丙泊酚注射液(英国 AstraZeneca 制药公司)、硫酸阿托品注射液(安阳九州药业公司)。

### 1.2 实验方法

固定实验犬头部,带上防咬嘴套,盐酸塞拉嗪注射液(1.5 mg/kg)、阿托品注射液(0.5 mg)作臀部肌肉注射麻醉,术中根据麻醉深浅予丙泊酚 3~5 ml 静脉推注维持麻醉;犬固定于特制 V 型固定板后置于 DSA 手术操作台上,剃净双侧腹股沟处体毛,背部备皮后放置消融电极片,连接 RFA 仪;双侧腹股沟处皮肤消毒,铺无菌巾单,Seldinger 法穿刺右侧股动脉后置入 8 F 防漏鞘管,同法穿刺左侧股动脉后置入 6 F 防漏鞘管,连接有创心电、压力监测;RFA 术前先行超声检查,测量每只实验犬左心室流出道宽度、收缩期室间隔厚度和射血分数;术时连接 RFA 仪和盐水灌注系统,先以 2 ml/min 灌注含肝素 0.9%氯化钠溶液,防止血栓堵塞消融导管头端;经右侧 8 F 防漏鞘管,透视下将消融导管头端送至左心室,超声导引下调整导管头端,定位于主动脉瓣膜下方的心室流出道间隔处心肌;导管头端到位后设置消融仪参数为 65℃,最大输出功率为 30 W,

调整盐水灌注速度为 20 ml/min,消融心室流出道间隔心肌(消融时固定住消融导管,防止导管移位损伤主动脉瓣或传导束),再次透视确认消融导管头端是否移位;立即超声复测左心室流出道宽度、收缩期室间隔厚度和射血分数。

### 1.3 随访及病理分析

记录心电、压力监测指标。存活实验犬术后即刻复查超声指标。术后 1、3 个月复查超声心动图、心电图、血压并分别处死实验犬。取出消融处心肌组织,以 4%多聚甲醛溶液固定 24 h,常规石蜡包埋,苏木精-伊红(HE)染色,作组织病理学分析。

## 2 结果

10 只实验犬中 9 只 RFA 成功,1 只术中发生室颤死亡;1 只消融成功后因麻醉过深,出现呼吸抑制死亡。存活 8 只术后即刻复查超声心动图指标见表 1,术后 1 个月组( $n=4$ )、术后 3 个月组( $n=4$ )复查超声心动图指标见表 2、3。

表 1 8 只实验犬消融前后超声指标

指标	术前	术后即刻	P 值
左心室流出道宽度/mm	10.91±0.66	11.40±0.74	0.016
收缩期室间隔厚度/mm	11.09±0.88	9.39±0.73	<0.001
射血分数/%	67.63±1.30	67.50±2.00	0.882

表 2 4 只实验犬消融前、1 个月后超声指标

指标	术前	术后 1 个月	P 值
左心室流出道宽度/mm	11.03±0.29	12.20±0.42	0.034
收缩期室间隔厚度/mm	11.25±1.11	8.38±1.01	0.021
射血分数/%	67.75±0.96	68.00±1.83	0.761

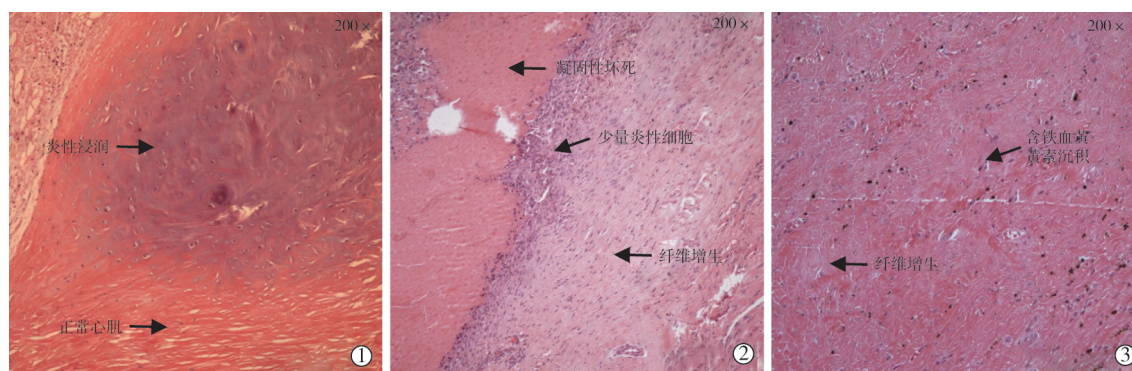
表 3 4 只实验犬消融前、3 个月后超声指标

指标	术前	术后 3 个月	P 值
左心室流出道宽度/mm	10.80±0.96	12.05±0.93	0.008
收缩期室间隔厚度/mm	10.93±0.70	8.68±0.46	0.003
射血分数/%	67.50±1.73	68.25±1.71	0.608

组织病理学检查显示,RFA 术后即刻消融处心肌明显损伤,细胞排列紊乱,炎性细胞浸润,与周围正常心肌细胞明显不同;术后 1 个月时与周围正常心肌相比,消融坏死区有明显纤维组织增生、凝固性坏死,仍可见少量炎性细胞及组织细胞反应;术后 3 个月与周围正常心肌相比,消融坏死区有明显纤维组织增生、凝固性坏死,未见明显炎性细胞浸润(图 1)。消融术前、术后即刻、术后 1 个月和术后 3 个月实验犬心电图、血压记录图未见明显改变(图 2)。

## 3 讨论

HOCM 是一种常见遗传性心肌病,流行病学调



①RFA 术后即刻;②术后 1 个月随访;③术后 3 个月随访

图 1 光学显微镜观察消融处心肌病理图像

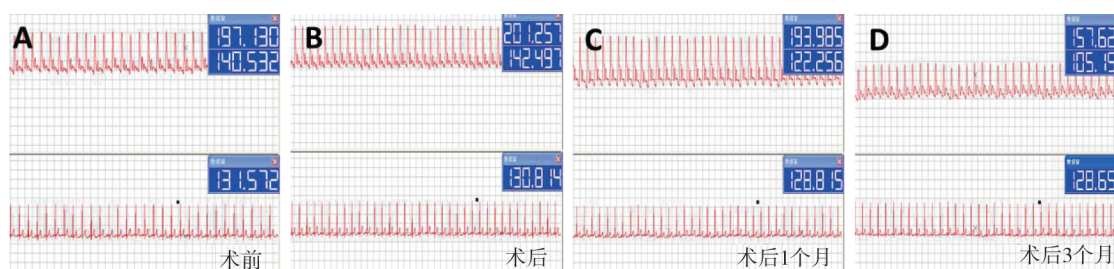


图 2 心电图、血压监测

查资料显示人群中发病率为 1/500<sup>[9]</sup>。目前临床治疗以药物为基础,对药物治疗不能改善症状患者多采用 PTSMA 术和外科手术切除肥厚心肌,但两者均有局限性,不能完全满足治疗需要。外科手术切除治疗 HOCM 伴心功能不全患者需十分谨慎,对梗阻严重患者效果甚微<sup>[10-11]</sup>;手术操作复杂,对机体创伤大,即使是丰富经验的主刀医师,术后仍有约 5% 患者出现完全性房室传导阻滞,需植入永久起搏器<sup>[12]</sup>。因此,外科手术切除多用于室间隔极厚或无法行 PTSMA 术及伴有严重二尖瓣膜病变的 HOCM 患者<sup>[13]</sup>。临床上有 5%~8% HOCM 患者因无合适靶血管,无法施行 PTSMA 术<sup>[14]</sup>,也不适用于无合适靶血管的儿童 HOCM 患者<sup>[15]</sup>。右束支传导阻滞是 PTSMA 术后最常见并发症,约 50% HOCM 患者术后发生<sup>[16]</sup>。PTSMA 术其它并发症包括冠状动脉夹层,侧支循环或无水乙醇注射至错误血管引起的非靶向间隔心肌梗死,室间隔穿孔,心脏衰竭和完全房室传导阻滞<sup>[17]</sup>。

随着 RFA 治疗心律失常、盐水灌注消融导管等经导管技术提高,RFA 靶标深度增加变为现实<sup>[18]</sup>。如果 RFA 治疗是安全有效的,势必为 PTSMA 术和外科手术切除术之外 HOCM 治疗带来另一种选择。我们在未制作 HOCM 动物模型情况下,通过经胸超声心动图统计分析 RFA 术消融实验犬术前和术后左心室流出道宽度、收缩期室间隔厚度和射血分数

指标差异,结果显示存活实验犬术后即刻、术后 1 个月、术后 3 个月与术前相比,左心室流出道宽度、收缩期室间隔厚度差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),间接验证 RFA 应用于 HOCM 患者是可行的;射血分数差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),分析原因是本实验所选均为健康犬,心功能正常,RFA 使心室流出道间隔处心肌变薄并不能进一步使心功能变得更好。

RFA 术消融犬心室流出道间隔心肌的技术难点,在于导管头端如何准确定位至心室流出道间隔处。本实验证实经胸超声心动图辅助定位是一种安全可靠的方法。HOCM 动物模型难以构建,检索相关文献未检出构建大型动物 HOCM 模型相关报道,故本实验未制作。此外,本实验样本量较少,可能会有较大误差。

总之,本实验初步验证 RFA 术消融实验犬心室流出道间隔心肌具有一定的安全性和有效性,为进一步更大规模动物实验和临床试验提供了有用参数和实验依据。

#### [参考文献]

- [1] Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing[J]. J Med Genet, 2013, 50: 228-239.
- [2] McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an



- important cause of sudden death[J]. Arch Dis Child, 1984, 59: 971-975.
- [3] McKenna WJ, Krikler DM, Goodwin JF. Arrhythmias in dilated and hypertrophic cardiomyopathy[J]. Med Clin North Am, 1984, 68: 983-1000.
- [4] Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy[J]. Lancet, 2013, 381: 242-55.
- [5] 肥厚型梗阻性心脏病室间隔心肌消融术中国专家共识组. 肥厚型梗阻性心脏病室间隔心肌消融术中国专家共识[J]. 中国医药科学. 2012, 10: 3-4.
- [6] Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, et al. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57: 572-576.
- [7] Sreeram N, Emmel M, De Giovanni JV. Percutaneous radiofrequency septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58: 2501-2510.
- [8] 石蕴琦, 李占全. 梗阻性肥厚型心肌病介入治疗与手术治疗的比较[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23: 291-293.
- [9] Towbin JA. Hypertrophic cardiomyopathy[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2009, 32(Suppl 2): S23-S31.
- [10] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy (vol 42, pg 1687, 2003)[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59: 434.
- [11] Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review[J]. JAMA, 2002, 287: 1308-1320.
- [12] Kuhn H, Seggewiss H, Gietzen FH, et al. Catheter-based therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. First in-hospital outcome analysis of the German TASH Registry[J]. Z Kardiol, 2004, 93: 23-31.
- [13] Zeng Z, Wang F, Dou X, et al. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a meta analysis[J]. Int J Cardiol, 2006, 112: 80-84.
- [14] Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, et al. Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience[J]. Clin Res Cardiol, 2008, 97: 234-243.
- [15] Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood[J]. Pediatr Clin North Am, 2004, 51: 1305-1346.
- [16] Hsieh TC, Patel K. Echocardiography-guided alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. Anesth Analg, 2011, 113: 44-46.
- [17] Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circulation, 2008, 117: 429-439.
- [18] Yamane T, Jais P, Shah DC, et al. Efficacy and safety of an irrigated-tip catheter for the ablation of accessory pathways resistant to conventional radiofrequency ablation[J]. Circulation, 2000, 102: 2565-2568.

(收稿日期:2016-09-04)

(本文编辑:边 佶)