

• 心脏介入 Cardiac intervention •

慢性重度心力衰竭伴窄 QRS 波患者去肾交感神经术 1 年疗效

杨 伟, 刘宗军, 郜俊清, 金惠根, 徐佑龙, 徐三彬, 刘伟伟

【摘要】 目的 探讨去肾交感神经术(RDN)对慢性重度心力衰竭(心衰)伴窄 QRS 波并植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** 20 例心电图 QRS 波 <0.12 s、左心室射血分数(LVEF) $<40\%$ 的慢性心衰患者,随机分为 ICD 植入后行 RDN 术组(甲组,10 例)、ICD 植入后未行 RDN 术组(乙组,10 例)。记录随访期各例美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、血生化测定、超声心动图指标、6 min 步行试验(6MWT)及 ICD 放电次数。**结果** 平均随访 1.86 年。随访期甲组较乙组 NYHA 心功能分级显著降低(1.50 ± 0.53 比 3.20 ± 0.79 , $P<0.001$), 6MWT 步行距离显著增大[(450.50 ± 25.57) m 比 (120.60 ± 13.24) m, $P<0.001$], 血清脑钠肽(BNP)水平降低[(167.36 ± 128.49) pg/mL 比 ($2\,232.29\pm2\,451.64$) pg/mL, $P=0.016$], 左心室收缩末期内径缩小[(46.90 ± 11.06) mm 比 (56.10 ± 6.33) mm, $P=0.035$], LVEF 增高[(39.50 ± 9.63)% 比 (31.20 ± 4.52)%, $P=0.024$]。随访末期甲组总 ICD 放电次数显著低于乙组(2 次比 40 次, $P<0.01$);甲组 RDN 术后总放电次数显著低于术前(2 次比 31 次, $P<0.01$)。**结论** RDN 术能有效改善慢性重度心衰伴窄 QRS 波患者长期心功能,提高运动耐量,减少 ICD 放电。

【关键词】 肾去神经化;心力衰竭;窄 QRS 波群;恶性心律失常;心功能

中图分类号:R528 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-06-0500-04

Renal sympathetic denervation for patients with chronic severe heart failure and concomitant narrow QRS complex: observation of one-year curative effect YANG Wei, LIU Zongjun, GAO Junqing, JIN Huigen, XU Youlong, XU Sanbin, LIU Weiwei. Department of Cardiology, Affiliated Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Municipal Putuo District Central Hospital, Shanghai 200062, China

Corresponding author: LIU Zongjun, E-mail: lzjgroup@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of renal sympathetic denervation (RDN) on the improvement of cardiac function and malignant arrhythmia in chronic severe heart failure patients with narrow QRS complex who receive implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy. **Methods** A total of 20 chronic heart failure patients with left ventricular ejection fraction(LVEF) $<40\%$ and narrow QRS complex (<0.12 s) were randomly divided into group A ($n=10$) and group B ($n=10$). Patients in group A were treated with ICD followed by RDN, while patients in group B received ICD only. During the follow-up period, the cardiac function grading (New York Heart Association, NYHA), blood biochemistry assessment, left ventricular function judged by echocardiography, 6-minute walking test (6MWT), and number of ICD discharge of each patient were recorded. **Results** The patients were followed up for a mean period of 1.86 years. Compared with group B, in group A the NYHA function grading was significantly lower (1.50 ± 0.53 vs 3.20 ± 0.79 , $P<0.001$), the 6MWT distance was longer [(450.50 ± 25.57) m vs (120.60 ± 13.24) m, $P<0.001$], the serum level of BNP was lower [(167.36 ± 128.49) pg/mL vs ($2\,232.29\pm2\,451.64$) pg/mL, $P=0.016$], the left ventricular end-systolic diameter was smaller [(46.90 ± 11.06) mm vs (56.10 ± 6.33) mm, $P=0.035$], and LVEF was higher

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.06.002

基金项目:上海市卫生计生委面上项目(201440492)、上海市卫生计生委重点项目(20134003)、上海市卫生计生委医学重点专科建设项目(ZK2015A17)

作者单位:200062 上海中医药大学附属普陀医院(上海市普陀区中心医院)心内科

通信作者:刘宗军 E-mail: lzjgroup@126.com

[(39.50±9.63)% vs (31.20±4.52)%, $P=0.024$]. In late follow-up period, the number of ICD discharge in group A was remarkably lower than that in group B (2 vs 40, $P<0.01$). In group A, the post-RDN number of ICD discharge was strikingly lower than pre-RDN one (2 vs 31, $P<0.01$). **Conclusion** RDN can effectively improve the long-term cardiac function for patients with chronic severe heart failure and narrow QRS complex, enhance exercise tolerance and reduce ICD discharge. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 500-503)

【Key words】 renal denervation; heart failure; narrow QRS complex; malignant arrhythmia; cardiac function

慢性重度心力衰竭(心衰)患者单纯药物治疗 5 年生存率为 40%~50%^[1],为此常需非药物干预,如埋藏式心脏复律除颤器(ICD)和心脏再同步治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)等。以往随机对照试验研究结果表明 CRT 仅对 QRS 波增宽的重度心衰患者心功能具有益作用^[2]。临床上约 80% 慢性心衰患者伴窄 QRS 波(<0.12 s), ICD 仅对此类人群恶性心律失常有被动电击治疗作用,降低猝死率^[3],但对心功能无改善。对此类患者除了常规抗心衰药物治疗,目前尚无有效改善心功能的方法。近年研究显示,去肾交感神经术(renal denervation, RDN)可减轻肾脏交感神经传入及传出神经的过度激活,使心衰患者 6 min 步行试验(6MWT)步行距离增加^[4],但对左心室结构和功能的作用尚有争论。本研究在植入 ICD 基础上对部分重度心衰患者进行 RDN 治疗,观察该疗法对慢性重度心衰伴窄 QRS 波患者远期左心功能和 ICD 放电(重度心衰所致恶性心律失常)的作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象

20 例重度慢性心衰患者,美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅲ~Ⅳ级,心电图 QRS 波 <0.12 s,超声心动图示左心室射血分数(LVEF) $<40\%$;接受充分抗心衰药物治疗 1 个月以上;植入 ICD。排除标准:肾动脉狭窄;肾小球滤过率 <30 mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 m⁻²;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急性期;收缩压 <100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。

将入选患者按信封法随机分为两组:甲组(10 例)植入 ICD 后行常规药物治疗+RDN 术(ICD 植入 1 周后),乙组(10 例)植入 ICD 后仅予常规药物治疗。甲组男 9 例,女 1 例,平均年龄(67.5±13.4)岁;乙组男 6 例,女 4 例,平均年龄(64.3±11.1)岁。心衰病因:甲组陈旧性心肌梗死 5 例,高血压 3 例,扩张型心肌病 2 例;乙组陈旧性心肌梗死 4 例,高血压 3

例,扩张型心肌病 3 例。各例患者出院后每月于专科门诊随访,记录心衰药物治疗情况。每 3 个月作血生化常规和脑钠肽(BNP)水平检测、超声心动图检查、6MWT 检查,24 h 动态心电图及血压监测评估心律失常和血压变化。本研究经上海中医药大学附属普陀医院伦理委员会批准,各例患者均签署知情同意书,并经中国临床试验平台注册(ChiCTR-ONN-17012699)。

1.2 RDN 术

术前患者嚼服肠溶阿司匹林 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 7 F 血管鞘内插入 LIMA 导管行左右肾动脉造影;参照 REACH-Pilot 研究中消融手术方法^[4],将 6 F 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 6~8 个点(相邻消融点间隔 0.5 cm)。术后复查肾动脉造影。

1.3 ICD 事件监测及终点指标观察

ICD 事件监测:甲组患者分别于 ICD 植入后(RDN 术前)、RDN 术后 1 年进行,乙组患者分别于 ICD 植入后及术后 1 年进行。ICD 事件包括室性心动过速时 ICD 超速抑制治疗——抗心动过速起搏(ATP)治疗,心室颤动时 ICD 体内电除颤治疗。监测中发现 1 次 ICD 事件,即代表 1 次 ICD 放电。观察主要终点指标:死亡,ICD 放电次数;次要终点指标:BNP 水平、LVEF、6MWT 步行距离。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。所有计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组术前、术后及组间比较均用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床和超声心动图资料比较

甲组、乙组平均随访期相似,分别为(1.86±0.96)年、(1.87±0.93)年。随访期生化检测、血流动力学和

心功能变化比较见表 1。随访期甲组患者较乙组患者 NYHA 心功能分级显著降低($P<0.001$);甲组无低血压/晕厥和死亡发生,乙组 2 例死于心衰反复发作,两组死亡率差异无统计学意义($P=0.15$);与乙

组比较,甲组患者 6MWT 步行距离增大、血清 BNP 降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);尽管两组平均心率无明显差异,但甲组 24 h 平均收缩压显著高于乙组。

表 1 两组患者术前和随访期临床和心功能变化比较

$\bar{x} \pm s$

参数	甲组($n=10$)		乙组($n=10$)	
	术前	术后 1 年	术前	术后 1 年
心率/次·min ⁻¹	73±15	68±9	70±13	72±14
收缩压/mmHg	129±10	122±13	121±10	108±14
舒张压/mmHg	74±6	70±8	67±9	65±7
6MWT 步行距离/m	126.8±20.7	450.5±25.5*	126.1±17.3	120.6±13.2*
NYHA 心功能分级	3.50±0.53	1.50±0.53*	3.60±0.52	3.20±0.79*
血生化指标				
BNP/pg·mL ⁻¹	1127.00±822.00	167.36±128.49*	749.00±411.00	2 232.29±2 451.64**
肌酐/μmol·L ⁻¹	81.10±17.30	83.30±25.49	91.10±22.16	101.33±41.96
尿素氮/mmol·L ⁻¹	7.41±1.51	7.75±2.79	7.56±2.04	8.17±1.95
尿酸/μmol·L ⁻¹	370.00±114.00	410.00±171.00	456.00±139.00	414.00±15.00
超声心动图指标				
左心房内径/mm	45.40±7.38	43.60±6.43	41.10±7.61	44.20±7.87
左心室舒张末期内径/mm	65.60±5.89	61.90±9.29	67.50±5.87	68.60±5.64
左心室收缩末期内径/mm	53.10±7.53	46.90±11.06	55.00±7.29	56.10±6.33**
LVEF/%	31.20±3.71	39.50±9.63**	31.10±3.38	31.20±4.52**
左心室室间隔厚度/mm	9.30±2.11	8.60±2.95	8.30±1.64	8.70±1.70

注:甲组术前术后比较,* $P<0.01$,** $P<0.05$;甲、乙组 RDN 术后 1 年比较,* $P<0.01$,** $P<0.05$

与术前测值相比,甲组随访期左心房内径、左心室舒张末期内径、室间隔厚度无明显变化($P>0.05$),但左心室收缩末期内径减小,LVEF 升高($P<0.05$);乙组上述超声心动图测值均无明显变化($P>0.05$)。两组患者均接受指南推荐的心衰药物治疗(包括螺内酯、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻断剂、 β 受体阻滞剂),并达到耐受剂量。甲组 2 例和乙组 8 例在随访期加用髓襻利尿剂。

2.2 ICD 放电情况

随访末期记录到甲组 2 例、乙组 5 例 ICD 放电($P=0.19$),甲组总 ICD 放电次数显著低于乙组(2 次比 40 次, $P<0.01$)。甲组 RDN 术后总放电次数较术前显著减少(2 次比 31 次, $P<0.01$),其中 RDN 术前放电 27 次(24 次 ATP,3 次电除颤)1 例,2 次(ATP)1 例,术后均无放电;1 例 RDN 术前放电 2 次(电除颤),随访期放电 1 次(ATP);1 例 RDN 术前无放电,随访期放电 1 次(ATP)。乙组随访期记录到 5 例 ICD 放电(共 40 次),其中 3 例多次发生电风暴,1 例 1 次 ATP,1 例 1 次电除颤。

3 讨论

交感神经和肾素-血管紧张素系统(RAS)过度激活是慢性心衰主要发病机制之一^[5]。近年经快速起搏建立猪心衰模型研究发现,RDN 术通过抑制

RAS、抗左心室重构改善心功能^[6]。去甲肾上腺素诱导鼠心肌病模型研究也显示,RDN 术通过抑制交感神经过度激活改变 β 肾上腺素受体表达,从而抑制心肌纤维化、改善心功能^[7-9]。Chen 等^[10]最近报道采用 0.9%氯化钠溶液冲洗导管对心衰患者行 RDN 术,初步随机对照研究结果令人鼓舞:术后 6 个月 RDN 术结合优化心衰药物组与单纯优化心衰药物组相比,患者 NYHA 心功能分级降低、左心室收缩末期直径缩小、LVEF 明显增高,氨基末端 BNP 前体(NT-proBNP)降低,同时不引起肾小球滤过率下降和肾动脉狭窄。本研究中采用 6 F 微孔灌注消融导管,与血管接触面更大,热量更易穿透血管壁达外膜神经丛,增加消融效率,减少肾动脉损伤。

本组重度慢性心衰伴窄 QRS 波患者 RDN 术后 1 年左心室收缩功能改善(BNP 下降,左心室收缩末期内径减小,LVEF 增高)、运动耐量提高,表明以往观察到的 RDN 术治疗急性期疗效^[11]可得到长期维持;RDN 术后随访期 24 h 平均收缩压轻度降低,且未发生低血压事件和肾功能明显恶化,提示该疗法对重度心衰患者是安全的;虽然随访结果未见两组死亡率差异有统计学意义,但乙组 2 例因反复心衰发作死亡,与甲组相比有死亡率增加趋势,暗示 RDN 术通过去交感神经作用对重度心衰死亡率下降趋势有影响。

显然,各种心脏病因引起的重度 LVEF 水平低下,使心电不稳定,导致恶性心律失常风险较正常心脏明显增加。目前认为,恶性室性心律失常或电风暴发生机制与交感神经过度激活有关^[12-13]。因此,RDN 术可阻断交感神经活性及神经激素过度激活,有望对慢性重度心衰伴恶性心律失常患者起到独特治疗作用。国内周耕等^[5]学者已在近年加以阐述。Jackson 等^[14]在猪心肌梗死模型研究中发现,RDN 术能减少梗死后室性心律失常。Ukena 等^[15]、Hoffmann 等^[16]先后报道 RDN 术治疗控制慢性心衰和急性心肌梗死引起的室性快速心律失常电风暴。之后,Ukena 等^[17]在国际多中心注册研究中进一步证实 RDN 术对减少快速室性心律失常(室性心动过速或心室颤动)发作的有效性。本研究对象均植入 ICD,旨在预防心源性猝死。有趣的是,甲组 RDN 术后总 ICD 放电次数较乙组显著减少。这些均提示,植入 ICD(检测和治疗恶性心律失常)和实施 RDN 术(改善心功能)有望成为慢性重度心衰伴窄 QRS 波患者非药物治疗手段的较好组合。

本研究样本量较小,研究结果可能出现偏倚;观察时间较短,尚需更长时间、更大样本观察,进一步证实本研究发现。

[参考文献]

- [1] Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39: 1151-1158.
- [2] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure[J]. N Engl J Med, 2005, 352: 1539-1549.
- [3] Greenberg H, Case RB, Moss AJ, et al. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II)[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43: 1459-1465.
- [4] 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: 189-192.
- [5] 周耕,卢川,程永德.肾交感神经消融术研究进展[J].介

- 入放射学杂志, 2013, 22: 1-7.
- [6] 谢赞,刘奇良,徐佑龙,等.肾交感神经射频消融术治疗快速起搏致猪心力衰竭的疗效[J].中华心血管病杂志, 2014, 42: 48-52.
- [7] Liu Q, Zhang Q, Wang K, et al. Renal denervation findings on cardiac and renal fibrosis in rats with isoproterenol induced cardiomyopathy[J]. Sci Rep, 2015, 5: 18582.
- [8] 刘倩,李珍珍,章奇,等.肾去交感神经术对异丙肾上腺素诱发的慢性心功能不全大鼠左心房心肌纤维化的影响[J].中华心血管病杂志, 2015, 43: 1040-1045.
- [9] Zheng H, Liu X, Sharma NM, et al. Renal denervation improves cardiac function in rats with chronic heart failure: effects on expression of beta-adrenoceptors[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 311: H337-H346.
- [10] Chen W, Ling Z, Xu Y, et al. Preliminary effects of renal denervation with saline irrigated catheter on cardiac systolic function in patients with heart failure: a prospective, randomized, controlled, pilot study[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2017, 89: E153-E161.
- [11] Gao JQ, Xie Y, Yang W, et al. Effects of percutaneous renal sympathetic denervation on cardiac function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure[J]. Rev Port Cardiol, 2017, 36: 45-51.
- [12] Zipes DP. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system[J]. Cleve Clin J Med, 2008, 75: S94-S96.
- [13] 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: 535-543.
- [14] Jackson N, Gizurason S, Azam MA, et al. Effects of renal artery denervation on ventricular arrhythmias in a postinfarct model[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2017, 10: e004172.
- [15] 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: 63-67.
- [16] 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: 1175-1178.
- [17] Ukena C, Mahfoud F, Ewen S, et al. Renal denervation for treatment of ventricular arrhythmias: data from an International Multicenter Registry[J]. Clin Res Cardiol, 2016, 105: 873-879.

(收稿日期:2017-11-02)

(本文编辑:边 皓)