论著

文章编号:1000-5404(2012)05-0434-04

肾交感神经射频消融术治疗高血压犬的适宜消融温度探讨

李慧杰,杨成明,余 航,曾春雨,方玉强,何多芬,张小群,温春兰 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科)

[摘要] **目的** 探讨肾交感神经射频消融术治疗高血压的适宜消融温度。**方法** 成年健康杂种犬20只,雌雄不拘,体质量15~25 kg,建立腹主动脉缩窄型高血压模型后,随机分为治疗组(行双侧肾交感神经射频消融术)和对照组($n=10$)。治疗组根据预置消融温度随机分为45 ℃和50 ℃组($n=5$)。20只犬分别于建模前、建模后1(射频消融术前)、2(术后1个月)、3个月(术后2个月)监测收缩压、舒张压和平均动脉压。建模后3个月治疗组复查肾动脉造影。肾动脉行HE染色观察病理改变。**结果** 建模后1个月,治疗组和对照组血压均显著升高($P<0.01$)。射频消融术后1月治疗组收缩压显著降低($P<0.05$)。射频消融术后2个月,收缩压、舒张压、平均动脉压均明显低于射频消融术前($P<0.05$,$P<0.01$),且显著低于对照组($P<0.05$,$P<0.01$)。治疗组复查造影未发现肾动脉狭窄及其他异常。肾动脉血管壁病理检查结果显示,50 ℃组血管壁损伤明显比45 ℃组严重。**结论** 45 ℃可以作为肾交感神经射频消融术治疗高血压的常规消融温度。

[关键词] 高血压;肾交感神经;射频消融;温度;犬

[中图法分类号] R544.105;R454.1 [文献标志码] A

Suitable ablation temperature for renal sympathetic-nerve ablation in treatment of hypertensive dogs

Li Huijie, Yang Chengming, Yu Hang, Zeng Chunyu, Fang Yuqiang, He Duofen, Zhang Xiaoqun, Wen Chunlan (Department of Cardiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the suitable ablation temperature for renal sympathetic-nerve ablation for hypertension. **Methods** The canine model of hypertension was established by abdominal aortic constriction. Twenty healthy hybrid dogs, weighing 15 to 20 kg, were randomly divided into treatment group which underwent renal sympathetic-nerve ablation and control group ($n=10$). Ten dogs in treatment group were randomly divided into 45 ℃ and 50 ℃ groups ($n=5$) according to predetermined ablation temperature. Ablation was carried out in 1 month after modeling. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) were measured before modeling as well as before ablation, 1 and 2 months after ablation, respectively. Renal angiography was carried out in treatment group in 2 months after ablation. Renal artery vessels were examined pathologically with HE staining. **Results** At 1 month after modeling, blood pressure (BP) was increased significantly in both groups ($P<0.01$). At 1 month after ablation, SBP was reduced significantly in treatment group ($P<0.05$). At 2 months after ablation, SBP, DBP and MAP were markedly lower than those before ablation ($P<0.05$, 0.01) as well as those in control group ($P<0.05$, 0.01). No artery stenosis or other abnormality was observed in renal angiography review. Pathological results revealed that renal vascular injury was much more severe in 50 ℃ group than in 45 ℃ group. **Conclusion** 45 ℃ can be used as a conventional ablation temperature for renal sympathetic-nerve ablation for hypertension.

[**Key words**] hypertension; renal sympathetic-nerve; radiofrequency ablation; temperature; canine

Corresponding author: Yang Chengming, Tel:86-23-68757028;E-mail: yangchmi@163.com

高血压是严重威胁人类健康的疾病。新的研究发现,肾脏交感神经系统,特别是最靠近肾动脉壁的肾交感传出和传入神经对于诱发和保持系统性高血压起着决定性作用[1]。2009年,Krum等[2]首先报道了经导管射频消融双侧肾交感神经治疗顽固性高血压的新技术,并且取得了满意的疗效。由于消融部位局限于肾动脉内,而热损伤是神经损伤的主要机制,同时热损伤的程度取决于消融温度,因此,选择合适的消融温度,

[通信作者] 杨成明,电话:(023)68757028,E-mail: yangchmi@163.com

能够确保降压效果的同时避免血管并发症的发生成为手术成功与否的关键。本研究通过腹主动脉缩窄法建立犬的高血压模型,选用 45 ℃和 50 ℃两种温度指标,通过降压效果和肾动脉血管壁病理损伤等方面探讨肾交感神经射频消融术(renal sympathetic-nerve ablation)治疗高血压的适宜消融温度,旨在为这项介入新技术的临床应用研究提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 材料

成年健康杂种犬 20 只,雌雄不拘,体质量 15 ~ 25 kg,购于第三军医大学实验动物中心,许可证号:SYXK(军)2007-037;陆眠宁Ⅱ注射液(吉林省华牧动物保健品有限公司);欧姆龙 HEM-8102A 臂式自动电子血压计(深圳永丰欧姆龙电子血压计厂);STOCKERT EP SHUTTLE 射频消融仪、7F 温控大头电极(美国强生公司);Innova 3100 型数字减影血管造影机(美国通用电气公司)。

1.2 方法

1.2.1 高血压模型的建立 20 只犬均建立腹主动脉缩窄型高血压模型[3],方法如下:将犬使用陆眠宁Ⅱ注射液 0.1 ml/kg 剂量肌注全麻,侧卧位固定,备皮,常规消毒铺巾,沿脊柱旁线逐层切开皮肤,在双肾动脉分叉上方游离并结扎腹主动脉,使其外径减少 40% 以上(后经腹主动脉造影确认)。术后给予青霉素、庆大霉素预防感染,标准饲料喂养,自由饮水。

1.2.2 动物分组 模型建立后,20 只犬按随机数字表分为 2 组($n=10$):治疗组(腹主动脉缩窄 + 肾交感神经射频消融组)和对照组(腹主动脉缩窄组);治疗组根据射频消融预置温度随机分为 45 ℃组和 50 ℃组($n=5$)。

1.2.3 肾交感神经射频消融术 建模后 1 个月,治疗组行双侧肾交感神经射频消融术,手术方式参照 Krum 等的方法[4-5],通过将 7F 温控大头植入双侧肾动脉,采用 4 ~ 6 W 的射频能量断续消融各 2 min,消融部位为肾动脉内纵向和环形相互分割的 6 个区域。在消融期间,由导管系统监控尖端温度和阻抗,根据预置温度调整输出能量。对照组不做处理。

1.2.4 血压指标监测 20 只犬分别于建模前、建模后 1(射频消融术前)、2(术后 1 个月)、3 月(术后 2 个月)使用欧姆龙电子血压计监测臂动脉收缩压(systolic blood pressure,SBP)、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)和平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)。

1.2.5 肾动脉血管造影及病理学检查 射频消融术后 2 个月,治疗组行肾动脉造影,观察有无肾动脉狭窄形成。然后处死全部动物,取肾动脉血管组织,10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋,5 μm 厚度组织切片,常规 HE 染色,光镜下观察肾动脉血管壁病理改变。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 10.0 统计软件包,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组内比较采用重复测量的方差分析,组间比较采用两独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 治疗组和对照组建模前后血压指标的变化

与建模前比较,建模后 1 个月治疗组和对照组各血压指标均明显升高($P<0.01$)。说明高血压模型建立成功。建模前和建模后 1 个月各血压指标组间差异不显著($P>0.05$),见表 1。

表 1 治疗组和对照组建模前后 SBP、DBP、MAP 的比较
(mmHg,$n=10$,$\bar{x} \pm s$)

组别	SBP		DBP		MAP	
	建模前	建模后 1 个月	建模前	建模后 1 个月	建模前	建模后 1 个月
治疗组	119.5 ± 13.2	146.7 ± 21.0[a]	76.5 ± 7.8	89.0 ± 12.7[a]	90.9 ± 8.9	108.3 ± 14.9[a]
对照组	114.5 ± 18.3	144.2 ± 20.1[a]	74.8 ± 8.4	87.8 ± 9.4[a]	88.1 ± 11.6	106.6 ± 12.4[a]

a:$P<0.01$,与建模前比较

2.2 治疗组和对照组射频消融术前后血压指标的变化

与射频消融术前比较,射频消融术后 1 个月治疗组 SBP 开始降低($P<0.05$)。射频消融术后 2 个月 SBP 进一步降低($P<0.01$),DBP、MAP 均明显低于射频消融术前($P<0.05$,$P<0.01$),且显著低于对照组($P<0.05$,$P<0.01$)。而对照组血压变化无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 45 ℃组和 50 ℃组血压指标的变化

与射频消融术前比较,45 ℃组和 50 ℃组血压均有不同程度下降($P<0.05$,$P<0.01$)。各时间点两组间血压指标无统计学差异($P>0.05$)。见表 3。

表 2 治疗组和对照组消融前后 SBP、DBP、MAP 的比较(mmHg,$n=10$,$\bar{x} \pm s$)

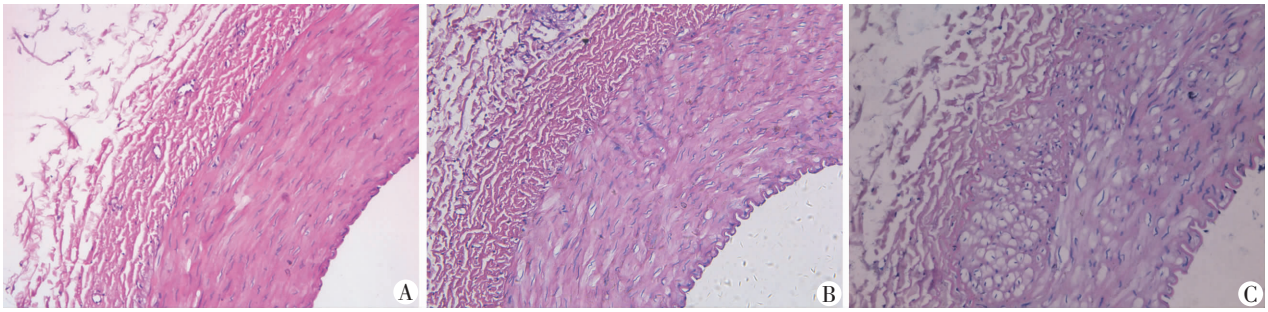
组别	SBP			DBP			MAP		
	消融前	消融后 1 个月	消融后 2 个月	消融前	消融后 1 个月	消融后 2 个月	消融前	消融后 1 个月	消融后 2 个月
治疗组	146.7 ± 21.0	133.0 ± 19.1[ac]	129.2 ± 19.5[bd]	89.0 ± 12.7	84.5 ± 5.6	84.3 ± 8.5[ac]	108.3 ± 14.9	100.6 ± 9.5[c]	99.1 ± 11.0[bd]
对照组	144.2 ± 20.1	150.2 ± 15.0	160.6 ± 18.8	87.8 ± 9.4	90.5 ± 9.1	92.6 ± 6.7	106.6 ± 12.4	110.5 ± 10.7	115.3 ± 10.4

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与消融前比较;c:$P<0.05$,d:$P<0.01$,与对照组比较

表 3 45 ℃组和 50 ℃组消融前后 SBP、DBP、MAP 的比较(mmHg,$n=5$,$\bar{x} \pm s$)

组别	SBP			DBP			MAP		
	消融前	消融后 1 个月	消融后 2 个月	消融前	消融后 1 个月	消融后 2 个月	消融前	消融后 1 个月	消融后 2 个月
45 ℃组	155.0 ± 28.0	136.8 ± 26.6[a]	133.8 ± 23.6[a]	92.2 ± 17.1	85.8 ± 6.4	86.6 ± 10.8	113.0 ± 20.2	102.6 ± 12.4	102.2 ± 13.6[a]
50 ℃组	138.4 ± 6.1	129.2 ± 8.5[b]	124.6 ± 15.5[a]	85.8 ± 6.6	83.2 ± 5.2	82.0 ± 5.7[a]	103.6 ± 6.1	98.6 ± 6.2[b]	96.0 ± 8.0[b]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与消融前比较



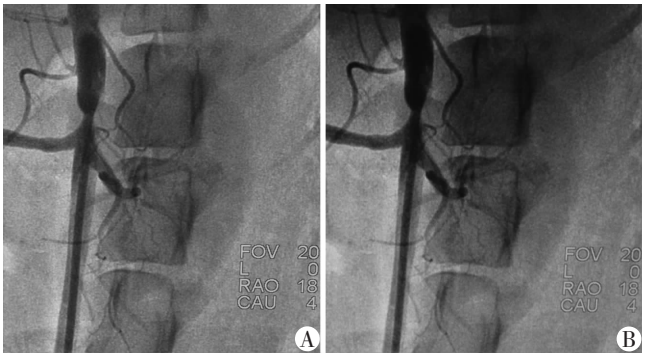
A:对照组;B:45 ℃组;C:50 ℃组

图2 对照组、45 ℃组和50 ℃组肾动脉血管壁病理学变化 (HE ×200)

2.4 肾动脉血管造影及病理学检查结果

射频消融术前,治疗组肾动脉造影示:双肾动脉管腔光滑,无狭窄、畸形(图1A)。射频消融术后2个月,复查造影未发现肾动脉狭窄及其他异常(图1B)。

光镜下观察肾动脉血管壁可见:对照组血管壁由明显的内膜、中膜和外膜3层组成。内膜极薄,内皮表面较光滑,内弹性膜无明显界限;中膜较厚,由10~30层环形排列的平滑肌组成,肌间可见一些弹性纤维和胶原纤维;外膜厚度与中膜相当,为疏松结缔组织,偶见附着少数神经纤维,外膜和中膜之间有界限清晰的外弹性膜(图2A)。45℃组内皮不完整,表面欠光滑;中膜平滑肌细胞肿胀,走形较紊乱;外膜神经纤维消失,外弹性膜结构完整(图2B)。50℃组内皮细胞严重破坏,中膜平滑肌细胞肿胀更为明显,排列紊乱,外弹性膜呈不同程度扭曲、压缩、断裂,界限模糊,部分已相互融合,外膜神经纤维完全消失(图2C)。



A:术前;B:术后2个月

图1 治疗组射频消融术前、射频消融术后2个月肾动脉造影观察

3 讨论

过度激活的中枢交感神经系统与高血压的形成与进展有着密切的联系。交感神经系统成为过去几十年来医学界干预高血压及其并发症病程的重要靶点[6]。近来研究发现,肾脏交感神经系统,特别是最靠近肾动脉壁的肾交感传出和传入神经对于诱发和保持系统性高血压起着决定性作用[1]。基于上述观点,选择性的肾交感神经去除术成为近年来高血压治疗策略的热点之一。

本研究通过在双肾动脉分叉上方缩窄腹主动脉,以此造成双侧肾脏缺血,进而激活肾交感神经的方法建立高血压模型。两组各血压指标于建模后1个月即明显升高($P<0.01$)。同时,我们对治疗组行双侧肾交感神经射频消融术。消融后1个月,SBP的降压效果就开始显现($P<0.05$),消融后2个月,SBP、DBP和MAP均明显低于消融前($P<0.05$,$P<0.01$),且显著低于对照组($P<0.05$,$P<0.01$)。两组犬血压的这种变化证实肾交感神经射频消融术可以显著地降低血压,取得了与国外研究[7-10]一致的降压效果。事实上,这项介入技术的成功有其丰富的实践基础。早在现代降压药物疗法问世之前,胸、腹交感神经切除术就被用来治疗高血压,但这种方法很快因围手术期高发病率和死亡率所废弃[11]。尽管如此,选择性的交感神经去除术无疑为高血压的治疗提供了非常新颖的思路。在随后的多种动物模型中,通过外科手术的方法切除肾交感神经可以完全阻止或延缓高血压的进程[12]。这些早期研究在一致阐明肾交感神经在高血压作用机制中的重要性的同时,揭示了肾交感神经去除术潜在的临床应用价值[13]。Schlaich等[14]在对一例高血压患者行这种手术后发现,术后12个月患者全身去甲肾上腺素溢出率下降42%,肌肉交感神经活性也由术前的高水平恢复至正常。尽管本研究未纳入这些指标,但从消融引起的动物疼痛来看,手术会对肾交感传入神经造成损伤。作为全身交感神经冲动(包括肾脏本身)强有力的调节器[15],肾交感传入神经的去功能化可能是血压下降的主要机制。

由于消融局限于肾动脉内,其潜在的肾动脉内血栓、肾动脉狭窄等并发症成为肾交感神经射频消融术临床应用的一大隐患。然而,目前尚未有针对适宜消融温度的报道。借鉴肺静脉内射频消融治疗房速的成功经验[16],我们将治疗组随机分为45 ℃组和50 ℃组,消融过程中,50 ℃组因疼痛引起的烦躁以及由此导致的手术中断次数明显多于45 ℃组,而且通过光镜下观察两组肾动脉血管壁病理改变,50 ℃组的血管壁损伤更为严重。提示50 ℃消融的手术难度以及肾动脉狭窄的风险均相继增加。结合两种温度消融的降压效果并无显著差别($P>0.05$),我们认为45 ℃可以作为肾交感射频消融术治疗高血压的常规消融温度。

综上,在腹主动脉缩窄型高血压犬模型上,肾交感神经射频消融术可以显著地降低血压,而且 45 ℃可以作为这项技术的常规消融温度。这为今后的临床试验提供了前期实验依据。由于我们只是关注安全性和概念论证,这种方法降压的具体作用机制还有待进一步探讨。

参考文献:

[1] DiBona G F, Kopp U C. Neural control of renal function[J]. Physiol Rev, 1997, 77(1): 75 - 197.
[2] 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(9671): 1275 - 1281.
[3] Wyss J M, Oparil S, Sripairojthikoon W. Neuronal control of the kidney: contribution to hypertension[J]. Can J Physiol Pharmacol, 1992, 70(5): 759 - 770.
[4] Schlaich M P, Krum H, Sobotka P A, *et al*. Renal denervation and hypertension[J]. Am J Hypertens, 2011, 24(6): 635 - 642.
[5] Lobodzinski S S. New developments in the treatment of severe drug resistant hypertension[J]. Cardiol J, 2011, 18(6): 707 - 711.
[6] Fisher J P, Fadel P J. Therapeutic strategies for targeting excessive central sympathetic activation in human hypertension[J]. Exp Physiol, 2010, 95(5): 572 - 580.
[7] Esler M D, Krum H, Sobotka P A, *et al*. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9756): 1903 - 1909.
[8] Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months[J]. Hypertension, 2011, 57(5): 911 - 917.
[9] Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, *et al*. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study[J]. Circulation, 2011, 123(18): 1940 - 1946.
[10] Voskuil M, Verloop W L, Blankestijn P J, *et al*. Percutaneous renal denervation for the treatment of resistant essential hypertension: the first Dutch experience[J]. Neth Heart J, 2011, 19(7/8): 319 - 323.
[11] Thompson K A, Kar S, Makkar R, *et al*. Drug-resistant hypertension: is renal sympathetic denervation the answer? [J]. Curr Cardiol Rep, 2011, 13(2): 93 - 95.
[12] Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, *et al*. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system [J]. Circulation, 2011, 123(2): 209 - 215.
[13] Schlaich M P, Krum H, Sobotka P A. Renal sympathetic nerve ablation: the new frontier in the treatment of hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2010, 12(1): 39 - 46.
[14] Schlaich M P, Sobotka P A, Krum H, *et al*. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension[J]. N Engl J Med, 2009, 361(9): 932 - 934.
[15] Schlaich M P, Socratous F, Hennebry S, *et al*. Sympathetic activation in chronic renal failure[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5): 933 - 939.
[16] 舒茂琴, 冉擘力, 宋治远, 等. 评估三维电磁导管标测系统指导局灶性房性快速心律失常射频消融的临床价值[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(18): 1798 - 1801.

(**收稿**:2011-10-08;**修回**:2011-12-13)
(编辑 栾 嘉)

(上接 426 页)

治疗:治疗方案采用血浆置换加中剂量糖皮质激素维持。每次置换血浆 1 500 ml,共 2 次,间隔时间 6 d。第 1 次血浆置换后 C 反应蛋白下降至 8.68 mg/L,类风湿因子下降至 47.3 IU/L,血沉下降至 119.0 mm/L,尿蛋白(-);第 2 次血浆置换后 C 反应蛋白下降至 3.53 mg/L,类风湿因子下降至 18.4 IU/L,血沉下降至 43.0 mm/L,免疫球蛋白 G、A、E 均下降;补体 C_3 上升。血浆置换后用强的松 30 mg/d 口服治疗。治疗 10 d 患者皮疹消失,小腿溃疡面基本愈合,关节疼痛缓解 80%,关节肿胀消失,患者出院后门诊随访治疗,强的松逐渐缓慢减量至 7.5 mg/d 维持治疗。

2 讨论

Rhupus 综合征是很少见临床综合征,1960 年 Toone 等发现部分类风湿关节炎患者中可检出狼疮细胞,1971 年 Schur 等首先对本病的特征进行描述,并提出"Rhupus"的名称[1]。国外报道,Rhupus 综合征以 RA 起病多见,两种疾病出现的间隔时间在 4.3 ~ 25.0 年不等。一项通过对 7 000 例患者的研究提示,该病在关节炎患者中的发生率为 0.09%,好发于中青年女性,临床表现多样[2] Icenm 等[3] 对 603 例 RA 患者的研究发现,25 年后约有 15.5% 出现 4 项 SLE 特征,而此部分患者与普通 RA 相比预后较差。部分患者伴皮肤血管炎。

RA 患者多采用非甾体类抗炎药治疗,而 SLE 患者则常用大剂量糖皮质激素及免疫抑制剂治疗。Rhupus 综合征则多予非甾体类抗炎药治疗,对于有脏器损害者则予糖皮质激素及免疫抑制剂治疗,也可以采用环孢素治疗[4]。本例患者入院时虽有器官损害但发现股骨头坏死,再使用大剂量糖皮质激素已不合适,故采用血浆置换快速去除炎症介质和自身抗体,再用中低剂量糖皮质激素维持治疗,达到既能快速控制病情也能避免加重股骨头坏死,取得良好治疗效果。

参考文献:

[1] Fermandez A, Quintana G, Matteson E L, *et al*. Lupus arthropathy: historical evolution from deforming arthritis to rhupus[J]. Clin Rheumatol, 2004, 23(6): 523 - 526.
[2] Panush R S, Edwards N L, Longley S, *et al*. Rhupus´syndrome [J]. Arch Intern Med, 1988, 148(7): 1633 - 1636.
[3] Icen M, Nicola P J, Maradit - Kremers H, *et al*. Systemic lupus erythematosus features in rheumatoid arthritis and their effect on overall mortality[J]. J Rheumatol, 2009, 36(1): 50 - 57.
[4] Seo S R, Lee S J, Park D J, *et al*. Successful treatment using cyclosporine in a patient with rhupus complicated by aplastic anemia: a case report and review of the literature[J]. Clin Exp Rheumatol, 2011, 2011, 29(4): 708 - 711.

(**收稿**:2011-12-05;**修回**:2012-01-29)
(编辑 吴培红)