

经皮肾动脉去交感神经术在慢性收缩性心力衰竭患者中的应用研究*

部俊清¹ 杨伟¹ 刘宗军¹

【摘要】 **目的:**研究经皮肾动脉去交感神经术(RDN)对慢性收缩性心力衰竭患者心功能改善的作用。**方法:**将60例慢性收缩性心力衰竭患者分为2组,其中RDN组接受双侧肾动脉去神经治疗,对照组仅接受药物治疗。对所有的患者进行6个月的随访,观察N末端脑钠肽前体(NT-pro BNP)、6 min步行距离、心功能、血压及生化指标的变化。**结果:**6个月随访时,与对照组比较,RDN组左室射血分数(LVEF)显著提高[(39.1±7.3)%:(35.6±3.3)%, $P<0.05$],NT-proBNP显著下降[(440.1±226.5)pg/ml:(790.8±287.0)pg/ml, $P<0.05$],6 min步行距离显著提高[(301.2±139.5)m:(227.2±65.0)m, $P<0.05$],血压显著下降[(123.3±68.5)mmHg:(139.8±80.2)mmHg, $P<0.05$]。**结论:**RDN可能是一种有效的治疗慢性心力衰竭的新技术,可有效提高患者LVEF,改善心功能,提高运动耐量。

【关键词】 肾去神经化;交感神经系统;心力衰竭;血压

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.009

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Application of percutaneous renal artery denervation in patients with chronic systolic heart failure

GAO Junqing YANG Wei LIU Zongjun

(Department of Cardiology, Central Hospital of Shanghai Putuo District, Shanghai, 200333, China)

Corresponding author: LIU Zongjun, E-mail: 95885209@qq.com

* 基金项目:国家自然科学基金青年项目资助(No:81303145),上海市卫计委重点项目(No:20134003),上海市卫计委面上项目(No:201440492),上海市卫计委医学重点专科建设项目(No:ZK2015A17)

¹上海市普陀区中心医院心内科(上海,200333)

通信作者:刘宗军,E-mail:95885209@qq.com

- [34] LYNCH J J, COOK J J, SITKO G R, et al. Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Antithrombotic effects of MK-0383 [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1995, 272: 20-32.
- [35] SCARBOROUGH R M, KLEIMAN N S, PHILLIPS D R. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use [J]. Circulation, 1999, 100: 437-444.
- [36] BATCHELOR W B, TOLLESON T R, HUANG Y, et al. Randomized comparison of platelet inhibition with abciximab, tirofiban and eptifibatid during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the COMPARE trial. Comparison of Measurements of Platelet aggregation with Aggrastat, Reproand Eptifibatid [J]. Circulation, 2002, 106: 1470-1476.
- [37] LELE M, SAJID M, WAJIH N, et al. Eptifibatid and 7E3, but not tirofiban, inhibit alpha(v)beta3 integrin-mediated binding of smooth muscle cells to throthrombospondin and prothrombin [J]. Circulation, 2001, 104: 582-587.
- [38] TRICOCI P, NEWBY L K, HASSELBLAD V, et al. Upstream Use of Small-Molecule Glycoprotein IIb/II-Ia Inhibitors in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. A Systematic Overview of Randomized Clinical Trials [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2011, 4: 448-458.
- [39] BOSCH X, MARRUGAT J, SANCHIS J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 11: CD002130.
- [40] BOERSMA E, HARRINGTON R A, MOLITERNO D J, et al. Platelet glycoprotein II b/III a inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials [J]. Lancet, 2002, 359: 189-198.
- [41] POUILLIS M, MALIK I. Thrombocytopenia and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: causation or association? [J]. Circulation, 2000, 101: E241.

(收稿日期:2016-04-07)

Abstract Objective: To study the effect of percutaneous renal artery denervation (RDN) on cardiac function in patients with chronic systolic heart failure (CHF). **Method:** Sixty patients with CHF were divided into 2 groups, the patients in RDN group were treated with bilateral renal artery denervation, while the patients in control group received drug treatment. All the patients were follow-up for 6 months, and NT-pro BNP, 6 minutes walking distance, cardiac function, blood pressure and biochemical examination were observed. **Result:** After 6 months of follow-up, the RDN group showed that, the left ventricular ejection fraction (LVEF) significantly increased [(39.1±7.3)% vs (35.6±3.3)%, $P<0.05$], the NT-proBNP significantly decreased [(440.1±226.5) pg/ml vs (790.8±287.0) pg/ml, $P<0.05$], the 6 min walking distance significantly increased [(301.2±139.5) m vs (227.2±65.0) m, $P<0.05$], and the blood pressure decreased significantly [(123.3±68.5) mmHg; (139.8±80.2) mmHg, $P<0.05$]. **Conclusion:** RDN can effectively improve the cardiac function, improve cardiac function and exercise tolerance in patients with CHF. RDN may be an effective treatment for CHF.

Key words renal denervation; sympathetic nervous system; heart failure; blood pressure

全球慢性心力衰竭(心衰)患者约1亿人,每年大约有100万心衰患者因心衰住院,超过300万人次在门诊接受治疗^[1]。心衰患者猝死发生率高于正常人群6~9倍,全美所有死亡患者中心衰患者约占1/8,每年约有30万人死于心衰^[1]。根据最新美国流行病学调查,2012年全年与心衰相关的就诊医疗费用达到300亿美元,预计此项医疗成本将在未来10年持续上升^[2]。交感神经过度兴奋是心衰发生发展的重要因素,其中肾交感神经激活程度与心衰程度直接相关,对心衰的预测具有重要价值^[3]。近年有研究显示,一种新型的经导管射频消融去肾交感神经术(catheter-based renal sympathetic denervation, RDN)能特异性地去除肾脏的传入及传出神经^[4]。RDN通过去除肾脏交感神经,从而达到降低全身交感神经系统的作用^[5-6]。一些研究结果提示,RDN可在一定程度上改善心脏功能及肾功能^[6-7]。REACH-Pilot是一个小样本的单臂研究,本研究拟通过对照研究,进一步证实RDN对慢性心衰的有效性及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2014-01—2015-07明确诊断为慢性收缩性心衰患者60例,分为对照组与RDN组,每组各30例。纳入标准:NYHA分级Ⅱ~Ⅲ;左室射血分数(LVEF) $<40\%$;N末端脑钠肽前体(NT-proBNP) >125 pg/ml。排除标准:有肾动脉狭窄病史或影像学提示肾动脉狭窄;肾小球滤过滤(GFR) <45 ml·min⁻¹·1.73m⁻²;1型糖尿病;严重的心脏瓣膜疾病;怀孕或在研究过程中计划怀孕;6个月内发生过心肌梗死及脑血管意外;收缩压 <100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。该研究得到上海中医药大学附属普陀医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 治疗方法

所有患者均接受最大耐受剂量的抗心衰药物治疗,包括 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、螺内

酯等。随访期间根据患者血压、心率等情况调整药物治疗剂量。

RDN组患者术前1次嚼服肠溶阿司匹林300 mg或氯吡格雷300 mg,术中静脉注射普通肝素6 000~8 000 U。于右侧腹股沟处备皮,消毒,于股动脉处穿刺,置入7F血管鞘。以JR4导管进行左右肾动脉造影,置入6F射频消融导管,分别在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4~6个点(相邻消融点间隔0.5 cm),术后复查肾动脉造影。对照组仅接受药物治疗。

1.3 观察指标

随访6个月,检测患者有效性指标(NT-proBNP、LVEF、NYHA分级、6 min步行距离)及安全性指标(GFR、心率、血压)。

1.4 统计学处理

采用SPSS21.0进行数据统计,所有计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,数据比较采用 t -test统计,计数资料采用数量(百分比)表示,数据比较采用 χ^2 统计或fisher精确检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线临床资料

对照组与RDN组基线资料见表1。

2.2 有效性指标比较

随访6个月,RDN组NT-proBNP、LVEF、NYHA分级及6 min步行距离均较对照组明显改善。见表2。

2.3 安全性终点比较

随访6个月时,RDN组血压较对照组显著下降,但随访过程中未出现低血压晕厥及黑朦。两组GFR和心率差异未见统计学意义。详见表3。

3 讨论

本研究是一项前瞻性随机对照研究。在6个月的随访中,RDN组患者运动耐量改善,且LVEF与NT-proBNP较对照组明显好转。在安全性评价中,RDN组血压较对照组有所下降,但是未出现因低血压引起的晕厥黑朦,两组GFR也未出现显著差异。

表 1 对照组与 RDN 组基线资料

Table 1 Baseline data

$\bar{x} \pm s$

| 项目 | 对照组(30例) | RDN组(30例) | P值 |
|--|-------------|-------------|-------|
| 年龄/岁 | 61.3±11.1 | 59.0±12.1 | 0.446 |
| 男性/例(%) | 22(73) | 25(83.3) | 0.347 |
| BMI | 26.7±2.8 | 26.8±2.6 | 0.939 |
| 既往病史/例(%) | | | |
| 高血压 | 18(60.0) | 21(70.0) | 0.417 |
| 冠心病 | 18(60.0) | 17(56.7) | 0.793 |
| 心房颤动 | 3(10.0) | 4(13.3) | 0.688 |
| 糖尿病 | 7(23.3) | 8(26.7) | 0.766 |
| 药物治疗/例(%) | | | |
| ACEI/ARB | 28(93.3) | 29(96.7) | 1.000 |
| β受体阻滞剂 | 24(80.0) | 23(76.7) | 0.754 |
| 醛固酮拮抗剂 | 4(13.3) | 6(20.0) | 0.488 |
| 钙拮抗剂 | 12(40.0) | 14(46.7) | 0.602 |
| 地高辛 | 1(3.3) | 3(10.0) | 0.612 |
| 袢利尿剂 | 16(53.3) | 14(46.7) | 0.606 |
| 血红蛋白 | 112.3±24.5 | 119.1±25.9 | 0.299 |
| NT-proBNP/(pg·ml ⁻¹) | 784.7±377.1 | 797.7±356.1 | 0.892 |
| 6 min 步行距离/m | 210.0±63.0 | 217.5±69.5 | 0.666 |
| NYHA 分级/例(%) | | | |
| II 级 | 16(53.3) | 17(56.7) | 0.795 |
| III 级 | 14(46.7) | 13(43.3) | 0.795 |
| LVEF/% | 34.8±3.2 | 35.0±3.2 | 0.872 |
| GFR/(ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²) | 96.4±31.8 | 104.8±35.9 | 0.337 |
| 收缩压/mmHg | 143.2±20.7 | 142.0±24.8 | 0.844 |
| 舒张压 mmHg | 81.7±12.9 | 79.8±12.6 | 0.579 |
| 心率/(次·min ⁻¹) | 69.4±6.9 | 68.7±7.9 | 0.728 |

表 2 有效性指标比较

Table 2 End point markers

$\bar{x} \pm s$

| 组别 | NT-proBNP /(pg·ml ⁻¹) | LVEF/% | NYHA 分级/例 | | | 6 min 步行 距离/m |
|------------|--------------------------------------|------------------------|-----------------|------|------------------|---------------------------|
| | | | I 级 | II 级 | III 级 | |
| 对照组(30例) | 790.8±287.0 | 39.1±7.3 | 1 | 13 | 16 | 227.2±65.0 |
| RDN 组(30例) | 440.1±226.5 ¹⁾ | 35.6±3.3 ¹⁾ | 7 ¹⁾ | 12 | 11 ¹⁾ | 301.2±139.5 ¹⁾ |

与对照组比较,¹⁾P<0.05。

表 3 安全性指标比较

Table 3 Safety endpoint markers

$\bar{x} \pm s$

| 组别 | 血压/mmHg | | GFR/(ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²) | 心率/(次·min ⁻¹) |
|------------|--------------------------|------------------------|---|---------------------------|
| | 收缩压 | 舒张压 | | |
| 对照组(30例) | 139.8±20.7 | 80.2±11.8 | 95.2 | 69.1 |
| RDN 组(30例) | 123.3±10.9 ¹⁾ | 68.5±7.0 ¹⁾ | 104.6 | 66.3 |

与对照组比较,¹⁾P<0.05。

2009年 Krum 等^[4,8]的 HTN 系列研究表明,RDN 可能是治疗顽固性高血压的一种有效治疗手段,但随后的 HTN-3 研究^[9]结果却显示 RDN 降压幅度与假手术组降压幅度相仿,未见显著差异,RDN 的疗效再次受到质疑。但 RDN 关于治疗心衰的研究仍未停止。RDN 能够阻断肾交感神经,从而降低交感神经系统和 RASS 的激活,因此有望成为治疗心衰的一种有效方法^[7]。

本课题组前期动物实验已经证实,RDN 在起搏器诱导的猪心衰模型中能够有效抑制 RAAS 系统,并改善心功能^[10]。此外,有研究显示 RDN 能够改善自发性高血压大鼠左室肥厚的进展,这可能与降低血压和降低心肌组织 toll 样受体 4(TLR4)、核转录因子(NF-κB)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-6(IL-6)有关^[11]。

RDN 对心衰患者心功能的影响目前仍不明

确。有研究对 8 例心衰患者进行 RDN,结果提示 6 min 步行距离得到提高,但由于样本量关系,LVEF 未见明显改善^[7]。该研究是一项单臂小样本研究,故不能作为 RDN 治疗心衰的推广依据。另一项关于 72 例难治性高血压的研究中,RDN 在有效降低血压的同时,可改善左心室重量指数、左室质量/体表面积、左室壁应力和 LVEF^[12]。Brandt 等^[13]的研究纳入了合并有左室重构及舒张功能障碍的 64 例患者,经 RDN 治疗后,患者左室舒张功能均明显改善,LVEF 也得到一定程度的提高。最新的一项关于舒张性心衰的研究因病例募集数目不足提前终止,该研究结果提示,RDN 并不能改善 LVEF 保留的舒张性心衰患者的心功能^[14]。

目前仍有大量关于 RDN 治疗心衰的临床研究正在进行,包括 REACH trial (NCT01639378)、Simplicity-HF trial(NCT01392196)等。本研究非随机研究,且未设立盲法,未设立假手术组,因此研究结果可能出现偏倚。总之,RDN 可能是一个有前途的治疗慢性心衰的新技术,但需要更多更长期的实验和临床证据。

参考文献

- [1] LLOYD-JONES D, ADAMS R, CARNETHON M, et al. Heart disease and stroke statistics 2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [J]. *Circulation*, 2009, 119:480—486.
- [2] DHAKAL P, LIU K, KOZMAN H, et al. Renal Denervation in Heart Failure: A New Therapeutic Paradigm [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2015, 25, 9:101—104.
- [3] SCHLAICH M P, SOCRALOUS F, HENNEBRY S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20:933—939.
- [4] Simplicity HTN-2 Investigators, ESLER M D, KRUM H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376:1903—1909.
- [5] PATEL H, DHILLON P, MAHFOUD F, et al. The biophysics of renal sympathetic denervation using radiofrequency energy [J]. *Clin Res Cardiol*, 2014, 103:337—344.
- [6] BOHM M, EWEN S, KINDERMANN I, et al. Renal denervation and heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16:608—613.
- [7] DAVIES J E, MANISTY C H, 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.
- [8] 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.
- [9] BHATT D L, KANDZARI D E, O'NEILL W W, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370:1393—1401.
- [10] XIE Y, LIU Q, XU Y, et al. Effect of catheter-based renal sympathetic denervation in pigs with rapid pacing induced heart failure [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2014, 42:48—52.
- [11] TAN L H, LI X G, GUO Y Z, et al. Effect of renal sympathetic denervation on left ventricular hypertrophy and inflammatory factors in spontaneously hypertensive rats [J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2013, 42: 550—555.
- [12] MAHFOUD F, URBAN D, TELLER D, et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35:2224—2231.
- [13] BRANDT M C, MAHFOUD F, REDA S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59:901—909.
- [14] PATEL H C, ROSEN S D, HAYWARD C, et al. Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction (RDT-PEF): a randomized controlled trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18:703—712.

(收稿日期:2016-04-16 修回日期:2016-07-02)