

肺动脉去神经术治疗肺动脉高压研究进展

张航, 陈绍良*

南京医科大学附属南京医院, 210029 南京

摘要

交感神经过度激活在肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)的进展中起着重要作用。肺动脉去神经术(pulmonary artery denervation, PADN)是最近提出的利用10个电极的消融导管治疗PAH的介入方法。这篇综述介绍了肺动脉交感神经的定位, PADN的关键步骤, 以及目前在PAH或混合型毛细血管后和前性肺动脉高压(combined pre-capillary and post-capillary PH, Cpc-PH)患者的临床试验结果。

关键词: 肺动脉高压, 交感神经, 肺动脉去神经术, 消融, 10个电极的消融导管, 临床试验

*联系人, E-mail: chmengx@163.com

收稿日期: 2021-06-12; 接受日期: 2021-08-09

Update on Pulmonary Artery Denervation for pulmonary hypertension

Hang Zhang & Shao-Liang Chen

Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Abstract

Sympathetic hyperactivation plays an important role in the progression of pulmonary hypertension. Pulmonary artery denervation (PADN) is a promising interventional method for pulmonary arterial hypertension (PAH) treatment using 10-electrode ablation catheter. This review describes the location of the pulmonary sympathetic nerve, the key steps of PADN, and clinical trial outcomes in patients with the first category of PAH or combined pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension.

Keywords: pulmonary hypertension, sympathetic nerve, pulmonary artery denervation, ablation, 10-electrode ablation catheter

肺动脉高压 (PAH) 是一种致命的疾病, 其特征表现为肺血管重构, 肺血管阻力 (PVR) 逐渐升高, 进一步导致右心衰和死亡 [1]。根据 WHO 的定义, PAH 主要被归为第 I 大类肺动脉高压, 但仍有其他不同病因 (第 II、III、IV、V 大类) 继发的肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) [1, 2]。右心导管测量的静息时平均肺动脉压 (mPAP) ≥ 25 mmHg 和 $PVR > 3$ woods 是诊断所有毛细血管前性肺动脉高压的两个关键标准 [1, 2]。然而, 肺毛细血管楔压 (PCWP) 或肺动脉闭塞压 (PAOP) > 15 mmHg 是区分第 II 大类肺动脉高压 (由左心衰引起) 与其他病因 [1] 的另一个关键标准。一般来说, 针对三种不同信号通路的药物显著改善了第 I 大类患者的临床预后。然而, 没有一种药物被推荐用于治疗 II 类肺动脉高压 [1]。此外, 多项研究表明, 在衰竭心脏 [3] 的心肌细胞上肾上腺素能受体过度表达和 PH 患者交感神经过度激活 [4, 5]。这些特征提示经皮肺动脉去神经术 (PADN) 治疗肺动脉高压患者的潜在可能。

PAH 交感神经过度激活的证据

肺血管由 3 种不同的神经纤维支配: 交感神经、副交感神经和感觉神经纤维。交感神经刺激 [6] α 肾上腺素受体介导血管张力。去甲肾上腺素能纤维被肺动脉血脑屏障内的压力感受器激活, 化学受体对动脉 P_{O_2} 水平的降低作出反应, 增加交感神经元对交感神经的刺激 [6, 8]。通过迷走神经刺激的副交感神经激活导致胆碱能介导的肺血管舒张。在过去的几十年里, 大量的证据表明交感神经系统过度活跃与 PAH 的进展有关。与对照组相比, 肺动脉高压患者的肌肉交感神经活动 (MSNA) 增加。另一方面, 肺动脉高压患者也存在心率增高的情况 [4, 5], 这是区分该疾病预后的一种危险因素 [4, 5, 10]。值得注意的是, 增加的 MSNA 和心率与心包积液、纽约心脏协会心功能分级和 6 分钟步行距离 (6-MWD) 直接相关 [4, 10]。综上所述, PADN 部分或完全破坏肺动脉交感神经可能治疗肺动脉高压有益。

肺动脉交感神经定位

交感神经系统起源于脊髓胸腰段 [11], 来自椎旁或椎前神经节 T1-L2 节段突触的节前纤维, 经节后纤维能够刺激靶器官, 如心脏和肺。Zhang 等人 [12] 报道犬双侧肺动脉近端和远端交感神经丰富, 多位于分叉和主肺动脉干后部。Zhou 等人 [13] 报道犬的交感神经束起源于肺动脉瓣水平上方的 1 ~ 3 个神经节, 沿肺动脉干左侧走行。在分支附近, 肺神经干分为左支和右支。两个分支都与左、右肺动脉分支的后壁相连。动物标本的肺动脉前区神经末梢较少。然而, 关于肺动脉神经在人体内分布的数据非常缺乏。因此, 迫切需要对肺动脉神经在人体中的分布进行解剖学研究, 以促进 PADN 的临床应用。

PADN 对交感神经损伤的临床前研究

Zhou 等人[13]首次证明,神经干到血管腔的最小距离位于肺动脉分叉区左侧,小于 1 毫米(图 1a),这是一个理想的射频消融范围。三根神经纤维走行后很快融合(图 1b)。射频可引起显著的神经损伤,表现为神经的肿胀和水肿(图 1b 实心箭头)。由于消融过程是在三个消融靶点进行,消融与明显的内膜损伤相关(图 1c 箭头)。随访发现 1 个月时完成内膜愈合(图 1d),无血栓形成。

Jurastch 等人在 1980 年[14]在急性肺动脉高压动物模型中,第一次完成外科纵向损伤肺交感神经(外科消融方法)或在交感神经表面应用特异性交感神经节阻滞剂(6-OMT)(化学消融方法)消融。我们的研究报道 PADN 术后连续阻断血流和肺动脉延伸后肺动脉压未升高。此外,这种刺激性的治疗效果被认为与位于肺动脉末端分叉区域的压力感受器的破坏有关。这些基础研究结果提供了 PADN 治疗 PAH 的概念。

2013 年,Chen 等人[15]在动物模型上使用自己设计的消融导管验证了 PADN 的疗效。在该研究中,使用球囊在肺动脉分叉区域完全堵塞肺动脉而不是在远端区域,导致肺动脉压显著升高,提示神经和压力感受器的位置更近。研究发现在分叉区(左、右肺动脉分叉口近 5 毫米,或远端分叉区)进行 PADN 可引起肺动脉压的显著降低。而且在这个令人兴奋的实验中没有记录到与手术相关的并发症。Zhou 等人[13]检测了 PADN 对慢性 PAH 动物的疗效和可行性。用去氢野百合碱诱导慢性 PAH 犬 4 周,实验为了减少偏倚设置了假手术组,实施 PADN 后血流动力学以及肺动脉重构和右心室功能均得到显著改善,其他研究团队的实验也支持上述结果,Rothman 等人[16]在猪模型中使用了消融导管,并得到类似研究结果,Zhang 等人[17]在主动脉结扎导致心力衰竭的动物中进行了另一项实验研究。Zhou 等人也证实了 PADN[13]对肺交感神经传导速度的持久降低和损伤。

PADN 改善临床结果的证据

上述临床前的实验数据提供了 PADN 治疗 PAH 和 PH 的理论依据。因此,我们在 2013 年设计了我们的第一项人体研究[18],包括 13 例特发性 PAH 患者,他们对最大剂量靶向药物治疗效果差,另外 8 例患者作为对照组。结果显示术后即刻 mPAP 降低 20%,3 个月随访时降低 35%,伴有 NT-pro BNP 降低和右心室功能改善。在 3 个月的随访中,6-MWD 在 PADN 组增加了近 92 米,与实验研究相似,未发现手术相关并发症。接着,我们在中国多中心进行了一项 66 例患者的注册研究,在我们后续的研究中,发现 mPAP 术后平均降低约为 10% - 15%,在 1 年的随访中,术后 3 个月监测 mPAP、PVR 和 RV 功能得到改善,在 3 个月和 12 个月之间,

血流动力学未见明显恶化。在 66 名对靶向药物没有良好反应的患者中, 有 4 名患者被定义为对 PADN 治疗无反应, 因为 PADN 治疗后 mPAP 降低不到 10%。在 1 年的随访中, 报道的 66 名患有这种严重疾病的患者中, PAH 相关死亡率不到 15%。心包积液是反映肺动脉高压严重程度的变量之一, 我们也发现心包积液深度 >1cm 是 PADN 手术无反应的一个独立因素。幸运的是, 经 PADN 治疗后, 心包积液在 1 年的随访时间内逐渐减少。目前的 PADN- CFDA 研究是一项多中心、随机、假手术对照研究, 旨在进一步验证 PADN 的有效性和安全性 (NCT03282266)。

心力衰竭 (HF) 是大多数心血管疾病的常见终末状态 [20]。左心室充盈压力增加后向传导导致肺静脉压力升高, 这种状态被称为孤立性毛细血管后性肺动脉高压 (Ipc-PH), 没有肺血管阻力 (PVR) 或舒张压梯度 (DPG) 升高 [21-23]。Fayyaz 等 [24] 报道 PH 与肺血管重构相关联, 导致混合性毛细血管后性肺动脉高压 (Cpc-PH), 这是定义为 $DPG \geq 7\text{mmHg}$, 和/或 $PVR > 3\text{ WU}$ (22、23)。虽然 PH 的存在是心衰患者临床结局不佳的一个标志 [2, 20], 但对于 Cpc-PH 的常规治疗与针对肺动脉高压的靶向药物治疗存在争议 [25, 26]。我们的临床前研究 [17] 已经证实了在伴有 PH 的心衰动物的肺动脉平滑肌细胞上 α -肾上腺素能受体的过表达, 这一发现表明 PADN 对第 II 大类 PH 患者可能有好处。据此, 我们设计了多中心、随机、假手术对照的 PADN-5 试验 [27], 入组 98 名 cpc-PH 患者, 在 6 个月的随访中, PADN 组 6-MWD 平均增加 83 米, 西地那非组增加 15 米, 6-MWD 的下降与临床结局密切相关 ($p = 0.04$)。与 PVR 降低 3.4% ($p < 0.001$) 和临床恶化率 40% ($p = 0.014$) 的西地那非组相比, PADN 组 PVR 显著降低 (29.8%), 临床恶化率降低 (16.7%)。在研究结束时, 有 7 例全因死亡和 2 例栓塞事件。在该研究中, PADN 组右心导管测量的右房压在随访 6 个月期间没有变化, 可能的解释是随访时间较短 (只有 6 个月), 样本量小可能是右心房压未达到阳性结果的另一个原因。

此外, 在俄罗斯 [28] 的另一项研究中, 应用 PADN 治疗 16 例 PAH 患者显著改善了血流动力学参数, 增加了 6-MWD。在另一项来自日本的小型研究中, 刺激肺动脉干及其分支确定了与心率减慢或血压降低相关的靶部位, 在这个研究中, 研究者没有发现 mPAP 和 PVR 的实际降低, 但在 PADN 术后 4 个月血流动力学有显著改善。在一个有胸部肿瘤的病人中, 有报道提示低剂量射频能量可引起肺动脉压降低 [30]。

PADN 的关键技术要点

通过颈 (或股) 静脉入路的 Swan-Ganz 导管在术前、术中和术后完成血流动力学测量。对于一些不能憋气而导致 PAWP 测量不准确的患者, 用猪尾导管从左心室测量左心室舒张末压。PADN 可以用如下所述的简单方式完成:

第一步:肺动脉血管造影(PAA, 图 2)。即使是 CT 血管造影也能提供一些重要的信息,如排除血栓、了解血管直径及肺动脉分叉位置等,推荐标准操作是股静脉入路进行 PAA [18, 19, 27]。我们推荐 2 个体位(后前位 20°, 后前位 20° 头位 20°),以最大限度地分辨肺动脉左右分支。

第二步:确定消融部位。如图 2 II 所示,红线为主肺动脉(MPA)的侧壁,蓝线为左肺动脉(LPA)的前壁,两条线交点为 A 点;黄线(左肺动脉的后壁)与红线交点为 B 点,在 A 点后方 1~2mm 处;绿线起自右肺动脉下壁,止于 A 点, C 点位于此水平,距 A 点前 1~2mm。一个 8F 长鞘插入并推进到主肺动脉。在远端 MPA 处沿长鞘放置一根带有 10 个电极的 PADN 导管,电极 A、B、C 分别在 A、B、C 点。肺动脉消融在主肺动脉及左肺动脉开口处(A 点、B 点和 C 点)的邻近部位进行。以下是每一点的消融参数:温度 $\geq 45^{\circ}\text{C}$, 功率 $\leq 20\text{ W}$, 时间 120 秒(C 点)或 240 秒(A 和 B 点),如果病人报告严重的胸痛这个过程可以中断 10 秒。

结论

交感神经过度激活在 PAH/PH 的进展中起着重要作用,是临床预后的独立预测因素。PADN 是一种很有前途的介入治疗方法。在将 PADN 推荐用于 PAH 的常规治疗之前,还需要进一步的研究。

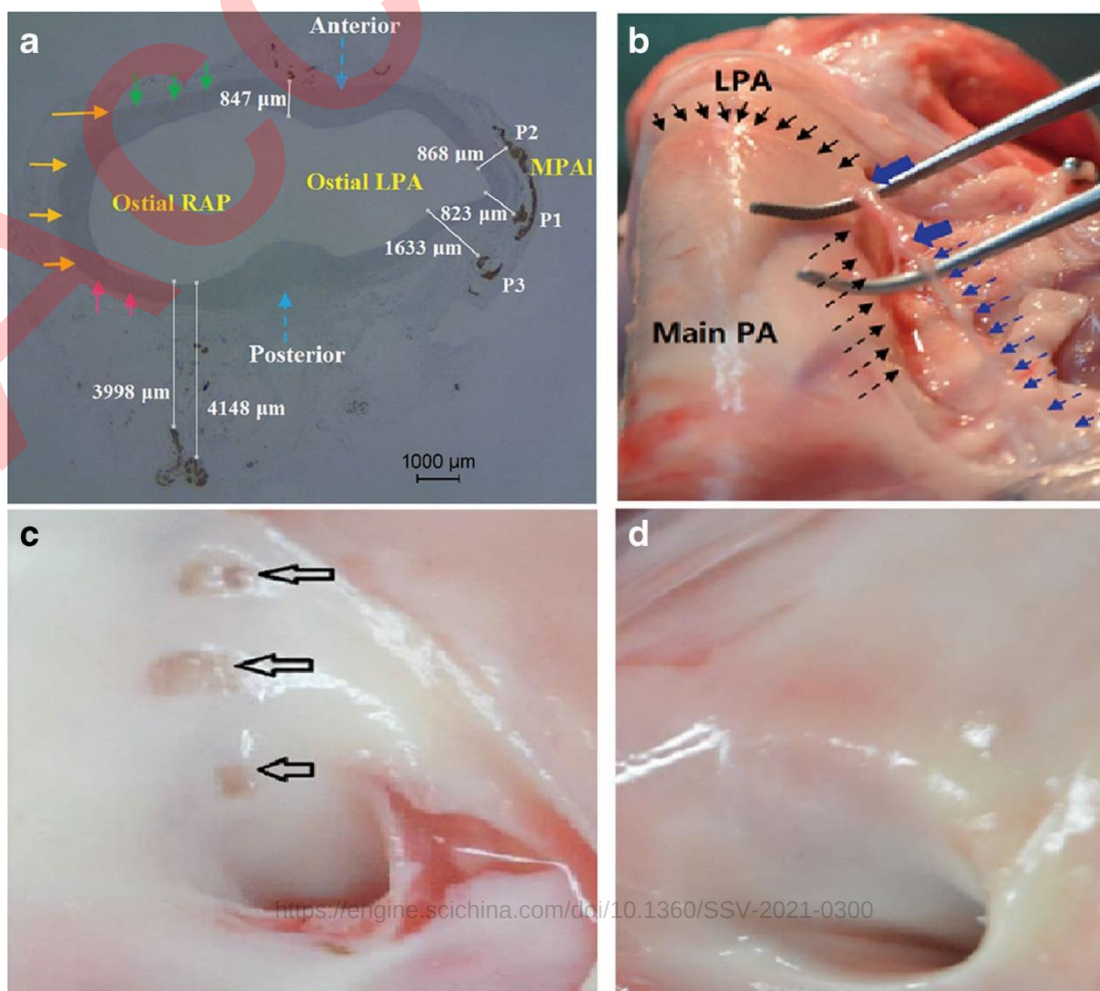


图 1 肺动脉交感神经分布及去神经术即刻肉眼观. 肺动脉交感神经主干位于肺动脉主干的左侧，在左右肺动脉发出前走向左肺动脉的前壁及右肺动脉的前后壁。神经距离肺动脉内膜最近处位于肺动脉主干末端 ($<1\text{mm}$, a)，术后即刻家感神经损伤段水肿 (b)，肉眼可见三个损伤点 (c)，术后 1 个月后损伤内膜愈合 (d)。(引用参考文献 13 中的图)

Figure1 Immediate gross view of pulmonary sympathetic nerve distribution and denervation. Pulmonary sympathetic nerve trunk is located on the left side of the main pulmonary artery, and goes to the anterior wall of the left pulmonary artery and the anterior and posterior wall of the right pulmonary artery before the left and right pulmonary arteries come out. The closest nerve to the pulmonary artery intima is located at the terminal of the main pulmonary artery ($<1\text{mm}$, a), the sympathetic nerve injury segment edema immediately after surgery (b), three visible injury points (c), the injured intima healed 1 month after surgery (d). (Refer to figure in Ref 12).

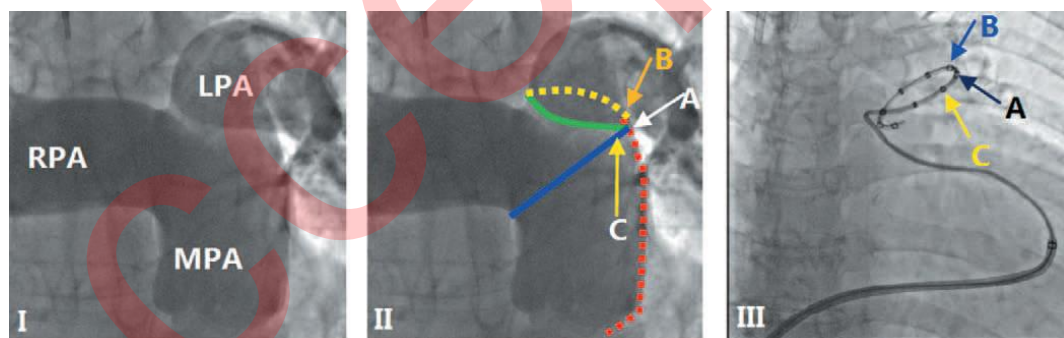


图 2 肺动脉造影及肺动脉去神经术靶点选择. 图 I 肺动脉造影 (正位头 20°)。图 II 红线表示主肺动脉的侧壁，绿线表示左肺动脉的前壁，红线及绿线的交界点标记为 A 点；黄线表示左肺动脉的后壁，与红线的交界点标记为 B 点，位于 A 点后方 1-2mm 处；蓝线表示右肺动脉下壁开口处与 A 点的连线，C 点位于蓝线的 A 点前壁的 1-2mm 处。图 III 显示 10 级环状射频电极位于主肺动脉及左肺动脉开口处，在 A、B 及 C 点分别消融。(引用参考文献 19 中的图)

Figure2 Pulmonary artery angiography and target selection for pulmonary denervation. Figure I: pulmonary arterial angiography (anteroposterior 20°). Figure II: The red line indicates the lateral wall of the main pulmonary artery, and the green line represents the anterior wall of the left pulmonary artery. The point where the 2 lines intersect is point A. The yellow line represents the posterior wall of the left pulmonary artery. The junction with the red line is marked as point B, which is 1 to 2 mm posterior to point A. The blue line starts from the inferior wall of the right pulmonary artery and ends at point A, and point C localizes at this level and 1 to 2 mm anterior to

point A. Figure III: The grade 10 ring-shaped radio frequency electrode was located at the openings of the main pulmonary artery and left pulmonary artery and ablated at points A, B, and C, respectively. (Refer to figure in Ref 19)

参考文献

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42–50.
3. Hussain MB, Marshall I. Characterization of $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes mediating contractions to phenylephrine in rat thoracic aorta, mesenteric artery and pulmonary artery. *BrJPharmacol*.1996;122: 849–58.
4. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachiery JL, Naeije R, van de Borne P, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension[J]. *Circulation*. 2004;110(10):1308–12.
5. Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, Naeije R, van de Borne P, et al. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(11):1269–75.
6. Guidotti TL. The lung: scientific foundations. *JAMA*. 1997;278: 2117. 7. Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, Laks MM. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest*. 1980;77(4):525–30.
8. Szidon JP, Flint JF. Significance of sympathetic innervation of pulmonary vessels in response to acute hypoxia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1977;43(1):65–71.
9. McMahon TJ, Hood JS, Kadowitz PJ. Pulmonary vasodilator response to vagal stimulation is blocked by Nomega-nitro-L-arginine methyl ester in the cat. *Circ Res*.

1992;70(2):364–9.

10. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:4175–81.

11. Maron BA, Leopold JA. Emerging concepts in the molecular basis of pulmonary arterial hypertension: part II: neurohormonal signaling contributes to the pulmonary vascular and right ventricular pathophenotype of pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2015;131(23):2079–91.

12. Zhang Y, Chen W, Xu Y, Liu H, Chen Y, Yang H, et al. Nerve distribution of canine pulmonary arteries and potential clinical implication. *Am J Transl Res*. 2016;8(2):365–74.

13. Zhou L, Zhang J, Jiang XM, Xie DJ, Wang JS, Li L, et al. Pulmonary artery denervation attenuates pulmonary arterial remodeling in dogs with pulmonary arterial hypertension induced by dehydrogenized monocrotaline[J]. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(15):2013–23.

14. Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, Laks MM, et al. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest*. 1980;77(4):525–30.

15. Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, Xie DJ, Zhang FF, Jia HB, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention*. 2013;9(2):269–76.

16. Rothman AM, Arnold ND, Chang W, Watson O, Swift AJ, Condliffe R, et al. Pulmonary artery denervation reduces pulmonary artery pressure and induces histological changes in an acute porcine model of pulmonary hypertension[J]. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(11): e2569.

17. Hang Z, Wande Y, Shao-Liang C. EXPRESS: pulmonary artery denervation improves hemodynamics and cardiac function in pulmonary hypertension secondary to heart failure. *Pulm Circ*. 2018;767731415.

18. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1092–100.

19. Chen SL, Zhang H, Xie DJ, Zhang J, Zhou L, Rothman AM, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with

- pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study[J]. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(11): e2837.
20. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *ComprPhysiol.* 2015;6:187–214.
21. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation.* 2012;126:975–90.
22. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am CollCardiol.* 2013;62:D100–8.
23. Naeije R, Gerges M, Vachiery JL, Caravita S, Gerges C, Lang IM. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e004082.
24. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation.* 2018;137(17):1796–810.
25. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D60–72.
26. Hwang IC, Kim YJ, Park JB, Yoon YE, Lee SP, Kim HK, et al. Pulmonary hemodynamics and effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in heart failure: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:150.
27. Zhang H, Zhang J, Chen M, Xie DJ, Kan J, Yu W, et al. Pulmonary artery denervation significantly increases 6-min walk distance for patients with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension associated with left heart failure: the PADN-5 study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(3):274–84.
28. Chernyavskiy AM, Edemskiy AG, Novikova NV, Romanov AB, Artemenko SN, Rudenko BA, et al. Radiofrequency pulmonary artery ablation for treatment of residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Kardiologia.* 2018;58(4):15–21.
29. Fujisawa T, Kataoka M, Kawakami T, Isobe S, Nakajima K, Kunitomi A, et al. Pulmonary artery denervation by determining targeted ablation sites for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10 (10):e005812.
30. Hohenforst-Schmidt W, Zarogoulidis P, Oezkan F, Mahnkopf C, Grabenbauer G,

Kreczy A, et al. “Denervation” of autonomous nervous system in idiopathic pulmonary arterial hypertension by low-dose radiation: a case report with an unexpected outcome. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:207–15.

Accepted