

• 基础与实验研究 •

Effect of catheter-based peripheral sympathetic denervation on peripheral artery sympathetic tone of New Zealand rabbits

ZHANG Bihui, ZOU Yinghua*, FAN Zeyang, SONG Li, YANG Min, NIU Guochen

(Department of Interventional Radiology and Vascular Surgery,

Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of catheter-based peripheral sympathetic denervation (CPSD) on peripheral artery sympathetic tone of New Zealand rabbits. **Methods** Twenty New Zealand rabbits were randomly divided into CPSD group and control group (each $n=10$). Endovascular radiofrequency ablation above the bifurcation of the abdominal aorta was performed on the rabbits in CPSD group. Norepinephrine was infused with continuous trans-arterial pumping in both two groups. And laser Doppler flowmetry was used to measure the peripheral microperfusion and temperature of right hindlimb of rabbits. The changes of the peripheral microperfusion and temperature before (resting state) and after norepinephrine infused (norepinephrine load state) were compared between the two groups. **Results** Eight rabbits completed the procedure in each group. The change of peripheral microperfusion between resting and norepinephrine load states in CPSD group was lower than that in control group ($[-37.19 \pm 22.56]\%$ vs $[-57.02 \pm 10.12]\%$, $P=0.04$), whereas the change of temperature was not significantly different between the two groups ($[0.35 \pm 0.50]^\circ\text{C}$ vs $[-0.21 \pm 1.83]^\circ\text{C}$, $P=0.43$), while significant difference was noticed when two rabbits with abnormal temperature change in control group were neglected ($[0.34 \pm 0.50]^\circ\text{C}$ vs $[-1.14 \pm 0.72]^\circ\text{C}$, $P<0.01$). **Conclusion** CPSD can be used to decrease the peripheral artery sympathetic tone of New Zealand rabbits, and may play an important role in relieving symptoms of critical limb ischemia.

[Key words] Catheter-based peripheral sympathetic denervation; Peripheral artery sympathetic tone; Catheter ablation; Peripheral arterial disease

DOI:10.13929/j.1672-8475.201708054

腔内去交感化对新西兰大白兔外周血管张力的影响

张碧辉, 邹英华*, 范则扬, 宋 莉, 杨 敏, 牛国晨

(北京大学第一医院介入血管外科, 北京 100034)

[摘要] **目的** 探讨腔内去交感化对新西兰大白兔外周血管张力的影响。**方法** 将 20 只新西兰大白兔随机分为实验组与对照组, 每组各 10 只。对实验组兔行腹主动脉下段腔内射频消融后予去甲肾上腺素负荷, 对照组直接给予同等剂量去甲肾上腺素负荷。以激光多普勒血流仪记录实验兔右后肢皮下血流灌注及温度。对比 2 组实验兔去甲肾上腺素负荷前(静息状态)与负荷后右后肢皮下血流灌注及皮温变化的差异。**结果** 分别对 2 组中各 8 只实验兔完成实验。实验组右后肢去甲肾上腺素负荷后较负荷前皮下血流变化幅度明显低于对照组($[-37.19 \pm 22.56]\%$ vs $[-57.02 \pm 10.12]\%$, $P=0.04$)。实验组去甲肾上腺素负荷后较负荷前右后肢皮温变化与对照组间差异无统计学意义($[0.35 \pm 0.50]^\circ\text{C}$ vs $[-0.21 \pm 1.83]^\circ\text{C}$, $P=0.43$)。排除对照组温度变化明显异常的 2 只实验兔后, 实验组与对照组去甲肾上腺素负荷前后

[基金项目] 北京大学第一医院科研基金资助课题。

[第一作者] 张碧辉(1989—), 男, 黑龙江同江人, 博士, 医师。研究方向: 血管疾病腔内治疗。E-mail: 15120078928@126.com

[通信作者] 邹英华, 北京大学第一医院介入血管外科, 100034。E-mail: yinghzou@139.com

[收稿日期] 2017-09-11 **[修回日期]** 2017-10-22

皮温变化差异有统计学意义 $[(0.34 \pm 0.50)^\circ\text{C}$ vs $(-1.14 \pm 0.72)^\circ\text{C}$, $P < 0.01$]。结论 腔内去交感化治疗能够降低兔外周血管张力,改善其下肢缺血症状。

[关键词] 外周去交感化治疗;外周血管交感神经张力;导管消融;周围动脉疾病

[中图分类号] R-332; R815 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2018)03-0171-04

动脉腔内去交感化(catheter-based peripheral sympathetic denervation, CPSD)治疗是指通过血管腔内射频消融或其他方式影响动脉外膜内交感神经功能,从而达到去交感的目的。肾动脉去交感化(renal denervation, RDN)作为难治性高血压的治疗手段已经被广泛关注^[1]。目前,对交感神经张力过高、睡眠呼吸暂停及胰岛素抵抗等疾病的CSPD治疗备受关注^[2]。CSPD对血栓闭塞性脉管炎也具有较好的治疗效果^[3]。但目前CSPD是否可减小外周血管张力的研究鲜见。本研究评价兔腹主动脉CPSD前后外周血流灌注及皮温变化,探讨CSPD对外周血管张力的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组 纯种新西兰大白兔 20 只(由北京大学第一医院实验动物中心提供),雌雄不限,体质量 3.0~3.5 kg。随机分为实验组($n=10$)和对照组($n=10$)。本研究经我院实验动物伦理中心批准(批注号:J201733)。

1.2 方法 室温设置为 25°C ,对实验兔经耳缘静脉注射 2%戊巴比妥钠进行麻醉,剂量 1 ml/kg 体质量。后将其仰卧保定于手术台,行双侧腹股沟、双足背部及颈部备皮。

对照组:将 PeriFlux 5000 血管检查工作站的激光多普勒血流探头固定于实验兔右后肢足背部,监测静息状态(去甲肾上腺素负荷前)血流灌注及皮温 10 min,由工作站自动记录数值并生成曲线。以碘伏消毒实验兔颈部皮肤后,切开皮下组织,暴露左颈动脉。采用 GE Innova 4100 型血管造影机,行左颈动脉穿刺并置入 6F 鞘管,经鞘管注入 1%肝素,剂量 2 ml/kg 体质量;经鞘管引入 5F 导管于腹主动脉,行双下肢动脉造影以明确双下肢血管情况。经 6F 鞘管予去甲肾上腺素,每小时 0.1 mg/kg 体质量,持续泵入 30 min。并同时观察去甲肾上腺素负荷状态下实验兔右后肢足背皮下血流灌注及皮肤温度变化曲线 30 min。

实验组:麻醉后对实验兔颈部皮肤消毒、左颈动脉穿刺留鞘(6F 短鞘)、造影、肝素化、去甲肾上腺素负荷操作同对照组。采用 Golden Leaf GL06E 射频消融仪,在路径图(road map)下通过左颈动脉 6F 短鞘将血管射频消融导管电极置于实验兔腹主动脉权上方进行

射频消融。根据血管射频消融设备厂家推荐,消融温度为 50°C ,时间为 90 s。静息状态(去甲肾上腺素负荷前)及去甲肾上腺素负荷状态下实验兔右后肢足背皮下血流灌注及温度检测方法同对照组。

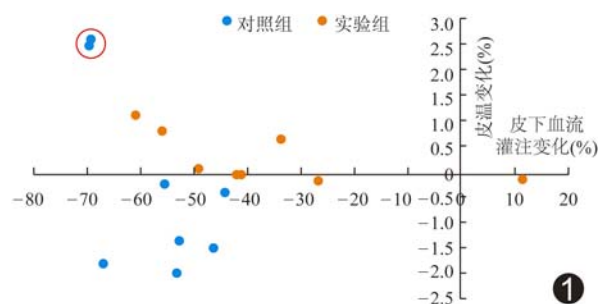
2 组测量完成后均以过量麻醉法(2%戊巴比妥钠,3 ml/kg 体质量)处死实验兔。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。实验组与对照组的体质量、血流及皮温变化幅度的比较采用两独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

实验组与对照组中各有 2 只实验兔于实验过程中死亡,包括麻醉过度 2 只、颈动脉破裂 1 只及麻醉不足、失血过多 1 只;对 2 组其余 16 只实验兔均成功完成实验。2 组实验兔体质量差异无统计学意义 $[(3.19 \pm 0.25)\text{kg}$ vs $(3.16 \pm 0.17)\text{kg}$, $t = -0.23$, $P = 0.82]$ 。

实验组与对照组在去甲肾上腺素负荷前后皮下血流灌注及温度变化见图 1。实验组去甲肾上腺素负荷前后皮下血流灌注变化幅度为 $(-37.19 \pm 22.56)\%$,对照组变化幅度为 $(-57.02 \pm 10.12)\%$,差异有统计学意义($t = -2.27$, $P = 0.04$,图 2)。实验组去甲肾上腺素负荷前后皮温变化为 $(0.35 \pm 0.50)^\circ\text{C}$,对照组皮温变化为 $(-0.21 \pm 1.83)^\circ\text{C}$,差异无统计学意义($t = -0.83$, $P = 0.43$,图 3)。对照组中,2 只实验兔的皮温变化明显,与本组内其他实验对象的皮温变化不同,见图 1。当不考虑对照组 2 只皮温异常的实验兔时,



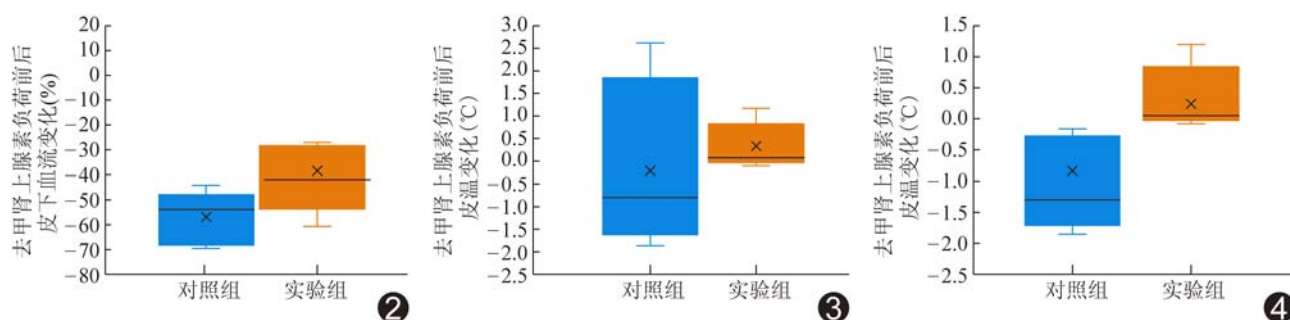


图2 实验组与对照组实验兔右后肢皮下血流灌注变化对比 去甲肾上腺素负荷前后实验组皮下血流灌注变化幅度明显低于对照组 $[(-37.19 \pm 22.56)\% \text{ vs } (-57.02 \pm 10.12)\%, P=0.04]$

图3 实验组与对照组实验兔右后肢皮温变化对比 实验组去甲肾上腺素负荷前后右后肢皮温变化与对照组差异无统计学意义 $[(0.35 \pm 0.50)^\circ\text{C} \text{ vs } (-0.21 \pm 1.83)^\circ\text{C}, P=0.43]$

图4 排除对照组中2只皮温变化明显与本组内其他实验兔不同者后2组实验兔右后肢皮温变化对比 实验组与对照组间去甲肾上腺素负荷前后右后肢皮温变化差异有统计学意义 $[(0.34 \pm 0.50)^\circ\text{C} \text{ vs } (-1.14 \pm 0.72)^\circ\text{C}, P<0.01]$

实验组与对照组间皮温变化差异有统计学意义 $[(0.34 \pm 0.50)^\circ\text{C} \text{ vs } (-1.14 \pm 0.72)^\circ\text{C}, t=-4.58, P<0.01]$, 见图4。

3 讨论

下肢动脉硬化闭塞症(peripheral artery disease, PAD)是由于动脉粥样硬化造成下肢缺血而导致的一种疾病,其发病率居心脑血管疾病的第3位,仅次于冠心病和脑卒中。目前临床对PAD的治疗方式包括改变生活方式、药物治疗、腔内治疗及外科治疗,但对部分重症患者无法进行腔内及外科治疗,药物治疗效果欠佳,最终可导致截肢甚至死亡^[4]。因此,对无法接受腔内及外科手术治疗且药物治疗又不能达到理想效果的重症PAD患者探索的新疗法十分必要。理论上,去交感化治疗可降低外周血管张力,增加外周动脉血流,减轻重症下肢缺血患者疼痛症状,促进伤口愈合。RND治疗难治性高血压是近年研究的热点,但RND在肾动脉以外动脉系统中的作用尚未得到充分研究证实。交感神经系统在外周动脉灌注与调控血压中的病理生理作用也不尽相同。尽管目前CPSD治疗难治性高血压的有效性受到质疑^[5],但已证实腰交感神经切除术或CT引导下的腰交感神经消融术对雷诺病等可取得较好的临床效果,但上述2种方式的围术期并发症发生率均较高^[6]。此外,CPSD治疗的安全性已得到公认^[7]。本实验检测静息状态(去甲肾上腺素负荷前)及去甲肾上腺素负荷状态下兔右后肢血流灌注及皮温变化,探讨CSPD对外周血管张力的影响,以期临床研究提供实验依据。

去交感化治疗的病理生理基础:交感神经节后神经元突触末端释放去甲肾上腺素,作用于血管平滑肌细胞。血管平滑肌 α_1 受体激活,引起血管收缩;而 β_2 受

体激活则引起血管舒张。皮肤及内脏器官中的 α_1 受体明显多于 β_2 受体,因此在这些血管床内去甲肾上腺素的收缩作用更为明显。而由于血管中无副交感神经纤维,因此副交感神经对于血管张力无影响。外周交感神经走行于外周动脉外膜中,该解剖特征是腔内去交感化治疗的基础^[7-8]。与肾交感神经系统不同,外周动脉外膜中只有交感神经系统的传出神经,而并无传入神经。因此破坏动脉外膜中的交感神经纤维仅引起外周血管张力下降,而不会引起血管张力升高或调解紊乱。有研究^[9]报道,在实验对象为猪的动物实验中动脉去交感化可降低外周血管张力,起到增加血流、改善循环的作用。本研究中,腔内去交感化组实验兔甲肾上腺素负荷下外周皮下血流变化幅度低于对照组,表明腔内射频消融可减小外周血管张力。

既往动物实验中,有学者^[10]认为兔耳动脉外膜切除术后可测得兔耳温度增高。但也有学者^[9]认为动脉外膜切除术不能改变交感神经活性。本研究中,实验组与对照组实验兔右后肢皮温变化无明显差别,但有2只对照组实验兔在去甲肾上腺素负荷后温度变化明显不同于组内其他实验对象,这2只实验兔在皮肤血流下降的同时出现同位置皮肤温度升高,与皮肤血流减少会导致皮温下降的理论不符,考虑可能由于激光多普勒血流仪测温误差所致。本研究在排除对照组2只皮温变化异常的实验兔后,另6只对照组实验兔的皮温变化与实验组差异有统计学意义($P<0.01$)。对于大部分实验对象,CSPD可减少去甲肾上腺素负荷后的温度下降的幅度。

本实验证实,腔内去交感化治疗能够降低兔外周血管张力,有望为改善重症下肢缺血患者的临床研究奠定基础。

[参考文献]

- [1] Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 376 (9756): 1903-1909.
- [2] Egan BM. Renal sympathetic denervation: A novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance, and sleep apnea. *Hypertension*, 2011, 58(4):542-543.
- [3] 汤敬东, 成明, 甘树杰, 等. 应用去股浅动脉交感神经化治疗血栓闭塞性脉管炎 3 例. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2014, 6(1): 38-40.
- [4] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 2007, 45(Suppl S):S5-S67.
- [5] Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*, 2014, 370(15):1393-1401.
- [6] Bakst R, Merola JF, Franks AG Jr, et al. Raynaud's phenomenon: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 59(4):633-653.
- [7] Ram CV, Kumar AS. Renal denervation therapy for resistant hypertension: A clinical update. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(12):699-704.
- [8] Bhat A, Kuang YM, Gan GC, et al. An update on renal artery denervation and its clinical impact on hypertensive disease. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:607079.
- [9] Steinberg VA, Mommertz G, Thiesler T, et al. Effect of peripheral artery sympathetic denervation on muscle microperfusion and macroperfusion in an animal peripheral artery disease model using contrast-enhanced ultrasound and Doppler flow measurement. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(9): 1396-1402.e2.
- [10] Morgan RF, Wilgis EF. Thermal changes in a rabbit ear model after sympathectomy. *J Hand Surg Am*, 1986, 11(1):120-124.

《中国介入影像与治疗学》投稿须知(二)

3 稿件修改 本刊编辑部通过网站编辑系统给作者发修改意见,同时会有邮件提醒。一般情况下,作者应于 7 天内将修改后稿件上传编辑系统。1 个月未修回的稿件将以退稿处理。依照《著作权法》有关规定,本刊编辑部可对来稿做文字修改、删节,凡有涉及原意的修改,请作者在寄回校样时提出。

4 稿件查询 ①作者投稿后 1 周末收到 E-mail 回复的稿号即为本期刊社未收到投稿,请重新投稿;②收到稿号后可登陆本刊网站实时查询稿件处理状态,1 个月内未查询到稿件审理进展可以发邮件咨询;③本刊收费通知一律以 E-mail 形式发出,如需出具纸质通知另行联系;④作者交纳发表费后 1 个月内未查到发票信息或者未收到发票请及时发邮件与期刊社联系。

5 版权 来稿文责自负,凡投稿者,即视为同意本刊编辑部将稿件以纸质载体、光盘载体及网络版形式出版。寄回校样的同时请从本刊主页“下载中心”栏目中下载“版权转让协议”,签字并寄回。

6 收费 作者在收到交纳审理费通知后须及时交纳审稿费 60 元。稿件一经录用,即收取发表费,刊印彩图者,需加付彩图印制工本费。1 个月内不寄款者,本刊将按退稿处理。