

肾去交感神经术治疗植入型心律转复除颤器 植入术后电风暴的研究进展

素比努尔·吾布力卡斯木 李耀东

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心起搏电生理科, 新疆 乌鲁木齐 830011)

【摘要】 植入型心律转复除颤器(ICD)能有效预防和治疗因恶性心律失常导致的心源性猝死。但 ICD 植入术后患者发生电风暴不可预料且极其危险,目前针对 ICD 植入术后电风暴的治疗方法效果欠佳。近几年肾去交感神经术(RDN)为 ICD 植入术后电风暴的预防和治疗提供了新的思路和方法,RDN 这一新的治疗方法能降低整个机体交感神经系统活性、明显抑制和逆转心肌重构,对改善和治疗心律失常有积极的效果。现对 RDN 治疗 ICD 植入术后电风暴的研究进展做一综述。

【关键词】 肾去交感神经术;植入型心律转复除颤器;电风暴;室性心律失常

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.004

Renal Sympathetic Denervation in Treatment of Electrical Storm After Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation

Subinuer · Wubulikasimu, LI Yaodong

(Department of Pacing and Electrophysiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China)

【Abstract】 Implantable cardioverter defibrillator (ICD) can effectively prevent and treat sudden cardiac death caused by malignant arrhythmias. However, the occurrence of electrical storm after ICD implantation is unpredictable and extremely dangerous, and the current treatment for electrical storm is not effective. In recent years, renal sympathetic denervation (RDN) provides new ideas and methods for the prevention and treatment of electrical storm after ICD implantation. RDN, a new therapeutic method, can reduce the activity of sympathetic system, significantly inhibit and reverse myocardial remodeling, and has a positive effect on the improvement and treatment of arrhythmias. This article reviews the research progress of RDN in the treatment of electrical storm after ICD implantation.

【Key words】 Renal sympathetic denervation; Implantable cardioverter defibrillator; Electrical storm; Ventricular arrhythmia

心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)是一种常见且严重的心血管疾病,近年来,中国 SCD 平均年发病率为 0.04%^[1],有 50%~70% 的 SCD 与室性心律失常(ventricular arrhythmia, VA)有关^[2]。有研究^[3]表明,植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)可有效终止恶性心律失常的发作,显著降低 SCD 的发生。ICD 的发展对 SCD 的防治产生了深远影响。1980 年由 Mirowski 等^[4]首次将 ICD 植入人体并应用于临床,中国在 1992 年植入第一台 ICD。当患者发生危及生命的恶性心律失常时,ICD 能迅速感知并且通过抗心动过速起搏、低能量心律转复、高能量除颤 3 种工作方式有效终止室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)或心室颤动(ventricular

fibrillation, Vf),从而挽救生命,可见 ICD 是预防 SCD 的有效手段。随着 ICD 技术的不断发展、机器体积的缩小、手术植入过程的简化,越来越多的患者在多次复发的 VA 中存活下来,从 ICD 治疗中获益。充分认识国内外 ICD 的应用进展,严格按照指南推荐应用 ICD,对于 SCD 的一级和二级预防具有重要意义。

如上所说,ICD 能终止一些恶性心律失常,但它不能减少此类心律失常的发生。一些临床诱发因素如房性心动过速、心房扑动、心房颤动、电极断裂、噪声干扰、感知异常、电解质紊乱以及不正常的 VT 和 Vf 均可导致 ICD 植入术后的不恰当放电,从而给患者带来严重的不良后果,反复不恰当的放电治疗会使患者产生焦虑甚至抑郁的情绪,从而进一步提高交感神经

活跃度,降低迷走神经张力,慢性交感神经的刺激可直接影响心肌并加重心功能障碍,并由此形成恶性循环,甚至会引发电风暴。

1 ICD 植入术后电风暴

ICD 植入术后电风暴是指 24 h 内发生 3 次或 3 次以上(每次发作间隔时间 > 5 min)的快速型 VA,需 ICD 干预治疗或 ICD 监测到持续时间 30 s 以上的 VA 但未进行干预治疗,是 ICD 植入术后特有且较严重的现象^[5]。电风暴是机体内环境、电生理和自主神经系统改变等因素综合作用的结果,其机制尚未完全明确,目前主要认为与交感神经过度激活、 β 受体反应性增强、希氏-浦肯野系统传导异常等^[6-8]有关。交感神经与电风暴之间存在密切的联系^[9-10]。当机体受到内外环境及心理因素刺激时,如在情绪剧烈起伏、剧烈疼痛、焦虑、过度劳累、急性冠脉综合征及急性心力衰竭发作等诱因下,可导致交感神经过度激活^[11],紧张的交感神经对外周效应器产生持久的作用,释放大量儿茶酚胺类递质,作用于相应的受体,改变细胞膜离子通道的构型,导致 Na^+ 、 Ca^{2+} 内流, K^+ 外流,最终降低 V_f 阈值,引起恶性 VA。由于这种恶性心律失常反复发作,以及频繁的电击治疗,进一步加重心肌缺血,导致交感兴奋,使电风暴反复持久发作^[9]。现今,ICD 植入术后电风暴的治疗有抗心律失常药、导管消融、心脏立体定位放射等方法,但均存在一定的局限性,效果欠佳。如何有效防治 ICD 植入术后电风暴以及减轻患者痛苦,引发了临床工作者的思考。

2 肾交感神经与肾去交感神经术

肾交感神经是机体交感神经的重要组成部分,在全身自主神经调节中起重要作用,肾交感神经分为传入神经纤维和传出神经纤维,传入神经纤维过度激活可使中枢交感神经系统兴奋,使全身交感神经活性亢进,引起肾脏、心脏和血管等靶器官的结构与功能改变,导致高血压、充血性心力衰竭和心律失常等;传出神经纤维过度激活,可产生和分泌过多的去甲肾上腺素,使肾血管收缩、肾血流量减少,进而激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使血管收缩、水钠重吸收增多^[12],引起心脏自主神经系统失衡。有研究^[13]提示,过度活跃的肾交感神经可诱导左侧星状神经节(left stellate ganglion, LSG)重构,提高交感神经张力,从而促进心律失常的发生。因此消融肾交感神经或 LSG 可能是控制心律失常的有效方法之一^[14]。

前些年,肾去交感神经术(renal sympathetic denervation, RDN)这一项前沿的治疗方法就进入了临床工作者的视野中。RDN 是一种经皮微创手术,通过

射频导管消融的方法,射频能量传到肾动脉壁后选择性阻断肾交感神经,通过下丘脑中枢神经反馈机制,减少肾脏局部、全身去甲肾上腺素的释放和血浆肾素活性,调节心脏自主神经系统的平衡,抑制活化的交感神经系统,降低整个机体交感神经系统活性^[15]。2009 年发表的 Symplicity I 临床研究^[16]指出,选择性 RDN 最早用于治疗顽固性高血压,该项研究结果表明 RDN 可有效降低顽固性高血压,这一新的探索随即掀起了医学界对 RDN 的研究热潮。随后也有众多研究指出 RDN 不仅可用于治疗难治性高血压^[16-18],还可用于治疗和改善心房颤动^[15,19-20],对 VA^[21-22]和心力衰竭^[23]等也有一定疗效。ICD 植入术后电风暴与上述疾病存在相似的致病机制,RDN 可明显降低肾脏局部和全身交感神经活性,其远期效果很有临床价值,故有学者认为,RDN 或可用于 ICD 植入术后电风暴的治疗。

3 RDN 在 ICD 植入术后电风暴中的应用

RDN 可有效抑制 ICD 植入术后患者 VA 的发生,降低 VA 负荷,减少电击治疗次数。Ukena 等^[24]的研究是最早用 RDN 治疗 ICD 植入术后电风暴的案例。该研究对 2 例慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者植入 ICD 后发生难治性电风暴而进行 RDN,其中 1 例为非梗阻性肥厚型心肌病患者,ICD 植入术后反复出现单形性 VT,另 1 例为非缺血性扩张型心肌病患者,反复发作多源性 VT 和 V_f 而植入 ICD,2 例患者均在 ICD 植入术后有不同程度的电风暴发生。在排除相关手术禁忌证后,2 例患者均进行 RDN,在随访过程中 2 例患者 VA 的发生次数均显著减少,在随访至第 5、6 个月时 2 例患者的 VA 分别完全消失。这说明 RDN 在 CHF 患者 ICD 植入术后发生电风暴的治疗方面有效且安全,这是第 1 项将 RDN 应用于临床作为治疗 ICD 植入术后电风暴的研究,RDN 在 ICD 植入术后电风暴防治领域取得了革命性突破,这为之后的临床工作提供了更为前沿的思路和方向。然而,由于本研究样本量少,缺乏临床试验研究经验,其结果可能受多种因素影响,故需更大样本量及更为精确的临床试验来证实 RDN 在治疗 ICD 植入术后电风暴应用方面的作用。

CHF 患者的 VA 有时对抗心律失常药和心脏消融术无效,此时需要以 RDN 作为治疗难治性 VA 的抗心律失常策略。Ukena 等^[22]的另一项研究指出,对 13 例 CHF 和难治性 VA 患者行 RDN,在 RDN 前 4 周内,尽管有抗心律失常药和心脏消融术,仍发生中位数为 21 次(四分位数范围 10 ~ 30 次)的 VT 或 V_f 。双侧 RDN

共消融(12.5 ± 3.5)次,无围手术期并发症。VT、Vf 发作的次数减少到术后 1 个月时的 2 次($0 \sim 7$ 次)($P=0.004$)和 3 个月时的 0 次($P=0.006$)。13 例患者中有 4 例(31%)和 11 例(85%)在术后 1 个月和 3 个月时 VA 消失。同样,ICD 电击次数也减少到 1 个月时 14 次($9 \sim 30$ 次)和 1 次($0 \sim 7$ 次)($P=0.004$)。结果表明,RDN 在 CHF 和难治性 VA 患者的安全性及有效性方面优于抗心律失常药和心脏消融术等方案。RDN 可通过降低心脏交感神经系统活性,降低心房、心室和肾脏中肾上腺素及去甲肾上腺素浓度,减轻心律失常负担,更有效地减少 VA 的发生。与 Ukena 等^[24]最早的 RDN 临床应用比较,这项研究所纳入的研究对象相对较多,其结果更具有说服力及统计学意义,为此后 RDN 在临床中的开展及应用奠定了基础。

Jiang 等^[25]的一项研究也指出,RDN 可有效抑制植入 ICD 患者的 VA 发生,降低 VA 负荷,减少电击次数。该项研究对 8 例 ICD 植入术后复发 VA 的患者进行了 RDN,其中 7 例为非缺血性心肌病患者(肥厚型心肌病 1 例,扩张型心肌病 5 例,特发性心肌病合并左心室壁瘤 1 例)。在 RDN 后中位随访时间 15 个月($6 \sim 30$ 个月)期间,平均每月 VA 发作次数由 3.17 次($0.33 \sim 15.33$ 次)降至 0.10 次($0 \sim 5.83$ 次);在 RDN 后的前 3 个月内,1 例患者发生电风暴并伴有 60 次 VT 和 Vf,另 1 例患者发生电风暴时有 30 次 VT 和 Vf;在 RDN 后的后 3 个月,所有患者均未再发生电风暴。此项研究也表明,RDN 在 ICD 植入术后电风暴的治疗中可减少难治性 VT 的次数,RDN 的有效性与随访时间长短存在密切联系,随着随访时间的延长其有效性随之提高,可见 RDN 在 ICD 植入术后电风暴治疗的应用成效需更长时间的随访数据来证实。

Armaganjian 等^[26]进行的一项研究显示,10 例难治性 VA 患者接受了 RDN。基础疾病为南美锥虫病(6 例)、非缺血性扩张型心肌病(2 例)和缺血性心肌病(2 例)。通过 ICD 程控获得前 6 个月和治疗后 1、6 个月的 VT、Vf 发作次数及装置治疗(抗心动过速起搏/电击)的信息。在 RDN 前 6 个月 VT、Vf 的发作次数和抗心动过速起搏/电击次数的中位数分别为 28.5 次($1 \sim 106$ 次)、20.5 次($0 \sim 52$ 次)和 8.0 次($0 \sim 88$ 次);术后 1 个月分别降至 1 次($0 \sim 17$ 次)、0 次($0 \sim 7$ 次)和 0 次($0 \sim 3$ 次);术后 6 个月降至 0 次($0 \sim 9$ 次)、0 次($0 \sim 7$ 次)和 0 次($0 \sim 3$ 次),未出现与手术相关的重大并发症。2 例患者在第 1 周内经历了持续性 VT,这 2 例患者在随访期间都没有进一步发作;2 例患者被认为对 RDN 无反应;1 例为心室自主心

律,1 例为多支肾动脉,消融不完全;3 例患者在随访期间死亡,其死亡原因均不是 VA 造成的。这项研究表明在 ICD 植入术后发生难治性 VA 患者中,RDN 可降低交感神经活性和心律失常负荷,从而显著减少 VA 的发生,至 RDN 术后 6 个月 ICD 植入术后电风暴完全消失;由此可知,RDN 在 ICD 植入术后电风暴的治疗上有一定的成效,其减少了 ICD 植入术后难治性 VT、Vf 的发生次数。然而,这项研究中有 2 例患者在 RDN 后 1 周内仍然发生持续性 VT,这说明 RDN 是否成功不仅与术者技术高低、消融是否完全有关,还可能与自发 VA 相关。该项研究存在干扰因素,影响 RDN 的最终结果,故临床上需更大样本量的研究及更权威和精准的 RDN 手术操作方法等对其治疗效果进行探究。

Prochnau 等^[27]的一项研究也显示,对于药物治疗和常规导管消融无法控制 VT 的患者,RDN 是一种有效的二线治疗选择。该研究对 1 例使用了 β 受体阻滞剂和胺碘酮等药物,成功消融不同形态的 VT 并结合底物修改后,电风暴仍无法得到控制的患有冠心病、左室射血分数严重降低的 ICD 植入术后电风暴患者进行了 RDN,患者在 6 个月的随访中未发生持续性和非持续性 VT。当多次药物治疗和常规导管消融未能控制 VT 时,RDN 对 ICD 植入术后电风暴有一定的治疗效果。然而在这项研究中不能排除与 RDN 同时进行的底物修饰对治疗效果产生的部分作用,因此需进行随机试验来评估 RDN 对电风暴的真实影响。

4 小结与展望

如今,RDN 在临床上已成为治疗 ICD 植入术后电风暴的一种补充治疗方法。目前各类试验及临床研究均指出,肾交感神经与 VA 的发生和发展密切相关,RDN 在减少和消除各类心律失常、有效抑制和逆转心肌重构、防治 ICD 植入术后电风暴等方面有积极的作用。然而,RDN 在 ICD 植入术后电风暴的应用由于样本量小、随访时间不够长、长期不良事件发生率不够明确等原因,在临床上的广泛开展和应用受到了一定限制。因此,需更大样本量的随机、前瞻性的临床试验及更具说服力的随访周期和结果事件等,来为 RDN 在临床工作中更广泛的应用提供安全、可靠和有效的数据。并且,除了 RDN 的安全性和有效性外,其治疗 ICD 植入术后电风暴的作用机制值得进一步深入研究。未来,RDN 势必会广泛应用于临床,在有效防治 ICD 植入术后电风暴且显著减少 SCD 的发生方面发挥不可替代的作用。

参考文献

- [1] Feng XF, Hai JJ, Ma Y, et al. Sudden cardiac death in mainland China: a

- systematic analysis[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(11):e006684.
- [2] Goldberger JJ, Buxton AE, Cain M, et al. Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death; identifying the roadblocks [J]. *Circulation*, 2011, 123(21):2423-2430.
- [3] Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death; The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) [J]. *Europace*, 2015, 17(11):1601-1687.
- [4] Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings [J]. *N Engl J Med*, 1980, 303(6):322-324.
- [5] Geraghty L, Santangeli P, Tedrow UB, et al. Contemporary management of electrical storm [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(1):123-133.
- [6] Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008, 50(6):404-419.
- [7] Kang C, Badiceanu A, Brennan JA, et al. β -adrenergic stimulation augments transmural dispersion of repolarization via modulation of delayed rectifier currents I_{Ks} and I_{Kr} in the human ventricle [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15922.
- [8] Nogami A. Purkinje-related arrhythmias part ii: polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2011, 34(8):1034-1049.
- [9] Gatzoulis KA, Sideris SK, Kallikazaros IE, et al. Electrical storm: a new challenge in the age of implantable defibrillators [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2008, 49(2):86-91.
- [10] Elsokkari I, Tsuji Y, Sapp JL, et al. Recent insights into mechanisms and clinical approaches to electrical storm [J]. *Can J Cardiol*, 2022, 38(4):439-453.
- [11] Amer M, Burrows WM, Dickfeld TM. Unilateral sympathetic ganglion denervation in the management of sustained ventricular tachycardia [J]. *HeartRhythm Case Rep*, 2017, 3(10):467-469.
- [12] 冯敏, 李耀东. 肾去交感神经治疗心房颤动的进展 [J]. *国际心血管病杂志*, 2019, 46(6):321-323.
- [13] Cao JM, Chen LS, KenKnight BH, et al. Nerve sprouting and sudden cardiac death [J]. *Circ Res*, 2000, 86(7):816-821.
- [14] Tian Y, Wittwer ED, Kapa S, et al. Effective use of percutaneous stellate ganglion blockade in patients with electrical storm [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(9):e007118.
- [15] Vink EE, Verloop WL, Siddiqi L, et al. The effect of percutaneous renal denervation on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(1):8-12.
- [16] 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.
- [17] 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 [J]. *Lancet*, 2010, 376(9756):1903-1909.
- [18] Ott C, Schmieder RE. Renal denervation for resistant hypertension: past, present, and future [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(8):65.
- [19] Hou Y, Hu J, Po SS, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation significantly inhibits atrial fibrillation induced by electrical stimulation of the left stellate ganglion and rapid atrial pacing [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78218.
- [20] Yamada S, Fong MC, Hsiao YW, et al. Impact of renal denervation on atrial arrhythmogenic substrate in ischemic model of heart failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(2):e007312.
- [21] Tsai WC, Chen PS. Cross talk between renal and cardiac autonomic nerves: is this how renal denervation works? [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(11):1257-1258.
- [22] 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(10):873-879.
- [23] Guo Z, Zhao Q, Deng H, et al. Renal sympathetic denervation attenuates the ventricular substrate and electrophysiological remodeling in dogs with pacing-induced heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 175(1):185-186.
- [24] 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(1):63-67.
- [25] Jiang Z, Zhou X, Chen C, et al. Renal denervation for ventricular arrhythmia in patients with implantable cardioverter defibrillators [J]. *Int Heart J*, 2018, 59(2):328-332.
- [26] Armaganijan LV, Staico R, Moreira DA, et al. 6-Month outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillators undergoing renal sympathetic denervation for the treatment of refractory ventricular arrhythmias [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(7):984-990.
- [27] Prochnau D, Hoyme M. Renal denervation as a second-line option in a patient with electrical storm resistant to medical treatment and conventional radiofrequency catheter ablation [J]. *J Electrocardiol*, 2018, 51(3):475-478.

收稿日期:2022-05-14