

# 肺动脉去神经术治疗肺动脉高压的研究进展

陈绍良<sup>1</sup> 张航<sup>1</sup>

**[摘要]** 交感神经过度激活加重肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension,PAH)的进展,肺动脉去神经术(pulmonary artery denervation,PADN)是最近提出的一种有利于治疗 PAH 和混合型毛细血管后和前肺动脉高压(combined pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension,Cpc-PH)的介入方法,相关的临床试验初步证实了 PADN 的有效性及其安全性。本文着重介绍 PADN 治疗的临床证据及操作流程。

**[关键词]** 肺动脉高压;交感神经;肺动脉去神经术

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2023.02.001

**[中图分类号]** R544.1 **[文献标志码]** C

## Research progress on pulmonary arterial denervation for pulmonary arterial hypertension

CHEN Shaoliang ZHANG Hang

(Department of Cardiology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, 210006, China)

Corresponding author: CHEN Shaoliang, E-mail: chmengx@126.com

**Abstract** Excessive activation of sympathetic nerves aggravates the progress of pulmonary arterial hypertension(PAH). Pulmonary artery denervation(PADN) is a new interventional approach for the treatment of PAH, as well as combined pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension(Cpc-PH). Preliminary trials have confirmed the efficacy and safety of PADN. This article focuses on the clinical evidence and procedure steps of PADN treatment.

**Key words** pulmonary arterial hypertension; sympathetic nerves; pulmonary artery denervation

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension,PAH)是一类临床表现为进展性活动后呼吸困难的疾病,全球患病率约1%<sup>[1]</sup>。2022年欧洲心脏病学会(ESC)肺高压指南定义前移,旨在及时发现更多的患者。PAH病因复杂,致死及致残率高,最终导致右心衰竭及死亡<sup>[1]</sup>。规范的病因治疗及积极的靶向药物治疗可以显著提高第一大类肺高压患者的3年生存率至76%<sup>[2]</sup>。但靶向药物疗效已达平台期,患者长期预后仍然很差。开发新的治疗方法成为全球瞩目的热点。

研究证据表明,交感神经系统过度活跃与PAH进展有关。与对照组相比,PAH患者的肌肉交感神经活动(MSNA)增加<sup>[3]</sup>。PAH患者心率增高也是判断预后的因素<sup>[3-5]</sup>。交感神经系统起源于脊髓胸腰段,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<sup>[6]</sup>。Zhang等<sup>[7]</sup>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<sup>[8]</sup>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。

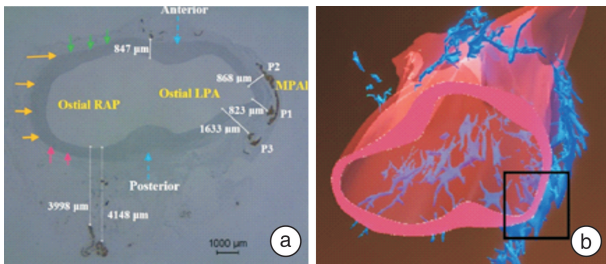
### 1 PADN对交感神经损伤的临床前研究

Juratsch等<sup>[9]</sup>在1980年于急性PAH动物模型中,第1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。2013年,Chen等<sup>[10]</sup>在动物模型上使用自己设计的消融导管,创新性提出肺动脉去神经术(PADN),并验证了PADN的疗效。研究证实使用球囊在肺动脉分叉区域完全堵塞肺动脉,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。球囊堵塞在肺动脉远端区域则不影响肺动脉压。研究还发现在分叉区(左、右肺动脉分叉口近5mm,或远端分叉区)进行PADN可引起肺动脉压的显著降低。

Zhou等<sup>[8]</sup>利用电镜及三维重建技术,首次证

<sup>1</sup>南京医科大学附属南京医院心血管内科(南京,210006)  
通信作者:陈绍良,E-mail:chmengx@126.com

实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 mm(图1a),这是一个理想的经皮射频消融范围。3根神经纤维走行后很快融合(图1b)。用去氢野百合碱诱导慢性PAH犬4周,PADN消融导致慢性PAH犬显著的神经损伤,表现为神经肿胀和水肿。由于消融过程是在3个消融靶点进行,消融与明显的内膜损伤相关。随访发现1个月时完成内膜愈合,无血栓形成。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。



注:a:络氨酸羟化酶染色显示交感神经在主肺动脉末端和左肺动脉分叉处,与血管内膜距离小于1 mm;b:3D重建显示神经分布规律。

图1 肺动脉交感神经

Figure 1 Pulmonary artery sympathetic nerves

Rothman等<sup>[11]</sup>在猪模型通过肺动脉组织免疫染色及电子显微镜确定肺动脉交感神经主要分布在肺动脉近端,并随着分支直径越小、分布数量越多,离血管腔内膜越近,一般为1~3 mm。同时,该研究对经导管腔内注射血栓烷A<sub>2</sub>诱发的8只急性PAH猪模型随机分组,研究组行PADN后肉眼可见血管腔内皮面消融损伤;电子显微镜下内膜连续性中断,中膜厚度减低及外膜结构发生适应性改变;S100蛋白染色神经表达明显减少;血流动力学检测出现随消融点数量增加而改变的肺动脉压力降低、心输出量增加,相应的肺血管阻力减小。Zhang等<sup>[12]</sup>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,在左心相关肺高压动脉模型中初步证实了PADN的可能性。Zhang等<sup>[13]</sup>在大鼠模型体内实施经胸PADN手术,并且提出PADN不仅能通过抑制交感神经起作用,还能通过抑制RAAS体液激活来改善PAH。

## 2 PADN改善临床结果的证据

### 2.1 第一大类肺高压的临床数据

PADN-1首个人体临床研究<sup>[14]</sup>是单中心开放标签研究,包括21例药物治疗效果欠佳的特发性PAH患者,其中13例接受PADN治疗,8例为对照组。结果显示,PADN组术后即刻平均肺动脉压(mPAP)降低20%,3个月随访时降低35%,伴有N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)降低和右心室功

能改善。3个月后6 min步行距离(6MWD)在PADN组增加了近92 m,与实验研究相似,未发现手术相关并发症。

PADN-1 Phase II研究<sup>[15]</sup>是一项66例患者的前瞻性注册研究,发现mPAP术后平均降低10%~15%,在1年的随访中,术后3、6及12个月mPAP、肺血管阻力(PVR)和右心室功能均得到改善。PADN-1 Phase II研究首次证实了PADN对患者1年的持续获益。

PADN-CFDA研究<sup>[16]</sup>是一项多中心、单盲、随机假手术对照研究,纳入至少30 d未服用PAH特异性药物的第一大类肺高压患者共128例。患者随机接受PADN联合靶向药物或假手术联合靶向药物治疗。主要终点为基线至6个月的6MWD变化的组间差异。结果发现,PADN组6个月6MWD较基线改善61 m,PVR下降27%,NT-proBNP下降58.5%;假手术组6个月6MWD较基线改善18 m,PVR下降14.8%,NT-proBNP下降25.2%,并且PADN组的6个月临床恶化事件更少。再次证实PADN提高第一大类肺高压患者6MWD,改善其右心功能、血流动力学及临床预后。

一项纳入120例第一大类肺高压患者研究首次评估了PADN治疗PAH的长期疗效,并将世界卫生组织(WHO)关于肺高血压功能分级的第I~IV级患者均纳入该研究。中位随访期为4.8年。结果表明PADN治疗后,即使是WHO功能分级III/IV级的PAH患者,其3年病死率也仅为17.6%<sup>[17]</sup>。

上述4项临床研究为将PADN技术作为PAH的治疗手段并进行更加深入的研究提供了有利证据。心包积液是反映PAH严重程度的变量之一,PADN-1 Phase II研究<sup>[15]</sup>发现心包积液深度>1 cm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。心脏超声数据提示基线右室长轴应变率RV-LS<-11.3%更能从PADN治疗中获益。PADN-CFDA发现NT-proBNP处于300~1400 pg/mL水平或基线PVR≤10.9 WU的PAH患者,6MWD的获益最大<sup>[16]</sup>。

### 2.2 Cpc-PH临床研究

混合型毛细血管后和前肺动脉高压(Cpc-PH)定义为mPAP>20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),肺楔压(PAWP)>15 mmHg,PVR>2 WU,提示合并肺动脉重构及肺小静脉动脉硬化,是心力衰竭患者临床结局不佳的一个标志<sup>[17-18]</sup>。但对于Cpc-PH无特异性治疗,针对PAH的靶向药物治疗存在争议<sup>[19-20]</sup>。我们的临床前研究<sup>[12]</sup>已经证实,在伴有肺高压的心力衰竭动物的肺动脉平滑肌细胞上α-肾上腺素能受体过表达,这一发现表明PADN对

第二大类肺高压患者可能的好处。PADN-5 研究<sup>[21]</sup>是首个多中心、随机、假手术对照研究,入组 98 例 Cpc-PH 患者,其中 48 例接受 PADN 术。研究的首要终点为术后 6 个月时 6MWD 增加值。结果表明 6 个月时 PADN 组 6MWD 增加了 85.1 m,而对照组仅增加了 20.1 m。PADN 组血流动力学指标较对照组显著改善;PADN 组临床恶化率(14.6% vs. 36.0%)和反复再住院率(12.5% vs. 28.0%)均显著低于对照组。

### 2.3 CTEPH 的临床研究

PADN-1 Phase II 期研究<sup>[15]</sup>纳入 9 例慢性血栓栓塞肺动脉高压(CTEPH)治疗后仍存在肺高压的患者,接受 PADN 治疗后,患者血流动力学参数及 6MWD 显著改善。随后,俄罗斯团队首个针对 CTEPH 接受内膜剥脱术后 6 个月残余 PAH 进行的随机研究入选 50 例患者,随机分为 PADN 组和利奥西呱组,PADN 组术后 12 个月 PVR 降低了( $258 \pm 135$ )  $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ,显著大于假手术组[( $149 \pm 73$ )  $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ];同时 PADN 组 6MWD 增加到了( $470 \pm 84$ ) m,也显著高于假手术组[( $399 \pm 116$ ) m]<sup>[22]</sup>。

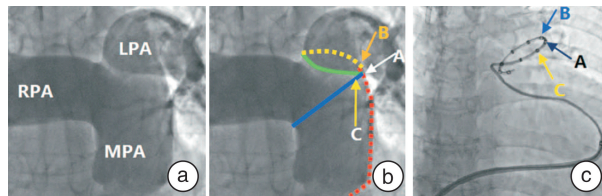
### 3 PADN 的操作流程

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。无抗凝禁忌证的患者穿刺完成后静脉注射(3000 U)肝素,术后无需针对 PADN 提供抗凝或抗血小板治疗。如患者正在服用华法林或新型口服抗凝药物无需停药或桥接治疗。PADN 通过周围静脉完成。

第 1 步:肺动脉血管造影。肺动脉造影除了能够清晰显示肺血管树外,还可以判断因肺动脉显著扩张导致的周围器官的压迫情况,明确是否存在肺动脉明显的栓子栓塞或肺动脉水平的异常血液分流,进一步结合肺动脉 CTA 最终确定 PADN 导管直径。具体步骤:经右股静脉,在外径 0.035" 造影长度为 260 cm 长导丝引导下,将 6F 猪尾导管送至肺动脉主干后连接高压注射器备用;调整 C 臂投影头(球管)至左前斜 20° 加头位 20°,行高压造影(一般而言,造影剂总量为 30 mL,速度为 15 mL/s,压力为 600 psi);固定床位不动,再将投射体位调整至正位头 20°,再次高压造影,充分暴露肺动脉主干及分叉处。完成 2 个体位左前斜 20°+头位 20°及正位+头位 20°的肺动脉主干造影。

第 2 步:确定消融部位实施消融。在正位和头位造影下(图 2a),首先描绘出如下 3 条线(图 2b):红线表示主肺动脉的侧壁,绿线表示左肺动脉开口的前壁,黄线表示左肺动脉开口的后壁,蓝线表示右肺动脉开口前壁。红线及绿线的交界点标记为 A 点,B 点位于左肺动脉开口后壁距离 A 点 2 mm 左右,C 点位于右肺动脉开后前壁且距离 A 点

2 mm 左右。沿 8F 长鞘释放带有 10 个电极的 PADN 消融电极,当消融电极对应上述 3 点时,可以清晰显示 A、B 和 C 三个黄金消融靶点(图 2c)。按照“三线三点”法则,依次消融 A、B、C 点。采用温控模式消融,每个点消融初始能量为 6~8 W,如果消融开始 30 s 后组织温度 $<40^{\circ}\text{C}$ ,则增加射频能量至理想温度,但射频能量一般 $\leq 20$  W。采用功率模式时,射频发生仪自动追踪局部温度和调整能量输出。消融过程中如患者出现不能耐受的胸痛或其他不适,可以暂停 10 s,待症状消失后再继续消融。消融过程中,术者需要反复透视观察 PADN 导管电极有无移位,当电极难以和靶点紧密贴合时,可以多方向旋转导管末端的手柄,直至满意。



注:a:肺动脉造影(正位头 20°);b:消融靶点;c: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。

图 2 肺动脉造影及 PADN 靶点图

Figure 2 Pulmonary angiography and PADN targets

### 4 结论

总之,肺高压病因复杂,治疗手段有限,预后很差。PADN 是一种很有前途的介入治疗方法。在将 PADN 推荐用于肺高压的常规治疗之前,还需要进一步的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2023, 61(1):2200879.
- [2] Zelt J, Sugarman J, Weatherald J, et al. Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS guideline era[J]. Eur Respir J, 2022, 59(6).
- [3] Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension[J]. Circulation, 2004, 110(10):1308-1312.
- [4] Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, et al. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(11):1269-1275.
- [5] Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up



- determines prognosis in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(47):4175-4181.
- [6] 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[J]. *Circulation*, 2015, 131(23):2079-2091.
- [7] Zhang Y, Chen W, Xu Y, et al. Nerve distribution of canine pulmonary arteries and potential clinical implications[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2):365-374.
- [8] Zhou L, Zhang J, Jiang XM, 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):2013-2023.
- [9] Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, et al. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature[J]. *Chest*, 1980, 77(4):525-530.
- [10] Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo[J]. *EuroIntervention*, 2013, 9(2):269-276.
- [11] Rothman AMK, Arnold ND, Chang W, 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):e002569.
- [12] Zhang H, Yu W, Zhang J, et al. Pulmonary artery denervation improves hemodynamics and cardiac function in pulmonary hypertension secondary to heart failure[J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(2):2045894018816297.
- [13] Huang Y, Liu YW, Pan HZ, et al. Transthoracic pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(4):704-718.
- [14] Chen SL, Zhang FF, Xu J, 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12):1092-1100.
- [15] Chen SL, Zhang H, Xie DJ, 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):e002837.
- [16] Zhang H, Wei YY, Zhang CJ, et al. Pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension: A sham-controlled randomized PADN-CFDA trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2022, 15(23):2412-2423.
- [17] Hoeper MM, Bogaard HJ, Hoeper RC, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 Suppl):D42-D50.
- [18] Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure[J]. *Compr Physiol*, 2015, 6(1):187-214.
- [19] Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 Suppl):D60-D72.
- [20] Hwang IC, Kim YJ, Park JB, et al. Pulmonary hemodynamics and effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in heart failure: a meta-analysis of randomized trials[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):150.
- [21] Zhang H, Zhang J, Chen M, 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[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(3):274-284.
- [22] Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(8):916-926.

(收稿日期:2022-12-20)