

## 临床研究

## 无水酒精联合明胶海绵化学消融治疗肥厚型梗阻性心肌病疗效分析

刘蓉, 胡奉环, 袁建松, 高晓津, 王娟, 郭超, 杨伟宪, 乔树宾

## 摘要

目的: 评价无水酒精联合明胶海绵化学消融治疗肥厚型梗阻性心肌病的安全性和有效性。

方法: 分析 2017-05 至 2017-12 我院 7 例肥厚型梗阻性心肌病患者, 行无水酒精联合明胶海绵化学消融的临床资料。

结果: 7 例患者中男性 5 例, 女性 2 例, 中位年龄 56 (43~67) 岁, 最大室间隔厚度 ( $19.6 \pm 4.8$ ) mm, 消融间隔支 1~2 支, 无水酒精用量为 1.4 (1.0~2.0) ml, 明胶海绵用量 0.5 (0.1~1.3) ml, 术后左心室流出道压差下降显著 [ $(31.6 \pm 12.6)$  mmHg vs  $(86.4 \pm 20.7)$  mmHg,  $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ,  $P < 0.001$ ], 纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级明显改善 [ $(1.4 \pm 0.5)$  级 vs  $(2.7 \pm 0.8)$  级,  $P < 0.05$ ], 无相关并发症。

结论: 肥厚型梗阻性心肌病无水酒精联合明胶海绵化学消融安全、有效。

关键词 心肌病, 肥厚型; 化学消融; 明胶海绵; 无水酒精

**Safety and Efficacy of Chemical Ablation With Anhydrous Alcohol Combined With Gelatin Sponge for Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy**

LIU Rong, HU Feng-huan, YUAN Jian-song, GAO Xiao-jin, WANG Juan, GUO chao, YANG Wei-xian, QIAO Shu-bin.

Coronary Heart Disease Center, National Center for Cardiovascular Diseases and Fuwai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Co-corresponding Author: YANG Wei-xian, Email: wxyang2009@sina.com; QIAO Shu-bin, Email: qsbmail@sina.com

## Abstract

Objectives: To analyze the safety and efficacy of chemical ablation of anhydrous alcohol combined with gelatin sponge for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM).

Methods: The clinical data of 7 HOCM patients, who underwent chemical ablation with anhydrous alcohol and gelatin sponge in Fuwai Hospital from May 2017 to December 2017, were analyzed.

Results: There were 5 males and 2 females, with a median age of 56 years (range, 43-67 years), the mean interventricular septum thickness was ( $19.6 \pm 4.8$ ) mm, the number of ablated septal branch was 1-2, the amount of used anhydrous alcohol was 1.4 (1.0-2.0) ml, the amount of applied gelatin sponge was 0.5 (0.1-1.3) ml. After procedure, the left ventricular outflow tract pressure was significantly decreased [ $(31.6 \pm 12.6)$  mmHg vs  $(86.4 \pm 20.7)$  mmHg,  $P < 0.001$ ], NYHA cardiac function was significantly improved ( $1.4 \pm 0.5$  vs  $2.7 \pm 0.8$ ,  $P < 0.05$ ), no relevant complications occurred.

Conclusions: Chemical ablation with anhydrous alcohol and gelatin sponge is safe and effective for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

**Key words** Cardiomyopathy, hypertrophic; Ablation; Gelatin sponge; Anhydrous alcohol

(Chinese Circulation Journal, 2018, 33: 576.)

肥厚型心肌病是一种常染色体显性遗传性疾病, 发病率为 1:500<sup>[1]</sup>, 以心肌非对称性肥厚为特征,

其中 70% 存在静息或潜在流出道梗阻<sup>[2]</sup>, 常可导致患者出现胸闷、胸痛、黑矇、晕厥等严重临床症状,

基金项目: 国家自然科学基金(2014-GZ02)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 冠心病诊治中心

通讯作者: 杨伟宪 Email: wxyang2009@sina.com; 乔树宾 Email: qsbmail@sina.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2018) 06-0576-04 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.06.012

并且是导致心血管死亡的独立危险因素。针对药物治疗不能缓解的患者, 心肌切除术是治疗肥厚型心肌病的金标准, 经皮室间隔无水酒精化学消融术是一种有效的替代方法<sup>[3]</sup>。

化学消融术主要是通过向间隔支注入无水酒精, 使部分肥厚的心肌坏死, 室间隔变薄, 从而解除左心室流出道的梗阻。研究表明该方法总体上安全有效<sup>[4, 5]</sup>, 但也存在一些局限性, 如无水酒精漏入前降支或交通支开放导致无水酒精流向非靶目标区域, 造成非靶目标心肌梗死<sup>[6]</sup>。有文献报道尝试采用其他介质进行化学消融, 如明胶海绵、栓塞微颗粒、弹簧圈<sup>[7, 8]</sup>。这些介质只能机械栓塞靶血管, 是否能达到酒精消融相同的有效性尚需进一步研究。我们在进行酒精化学消融时, 对单纯无水酒精消融可能产生不良反应的部分患者, 尝试联合使用明胶海绵进行补充消融, 探索两种介质合用进行肥厚型心肌病化学消融的安全性和有效性。

## 1 资料与方法

研究对象: 2017-05 至 2017-12 我院肥厚型梗阻性心肌病无水酒精联合明胶海绵化学消融的 7 例患者。

手术适应证: (1) 肥厚型梗阻性心肌病药物治疗效果不佳, 纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级  $\geq$  II 级或加拿大心血管病学会心绞痛分级  $\geq$  II 级。 (2) 静息状态下左心室流出道压力阶差 (LVOTPG)  $\geq 50$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或激发的 LVOTPG  $\geq 100$  mmHg。 (3) 超声显示主动脉瓣下肥厚, 排除乳头肌受累和二尖瓣叶过长。 (4) 冠状动脉造影有合适的间隔支。

手术方法<sup>[9]</sup>: 植入临时起搏器。用左冠状动脉导引导管和置于左心室的猪尾导管持续监测左心室流出道压力阶差。将 0.014'' 导引钢丝送至靶间隔支, 根据间隔支的直径、大小选择合适的 Over The Wire (OTW) 球囊, 沿导引钢丝将合适的球囊送至靶间隔支的近段。球囊加压后, 通过中心腔注射造影剂行间隔支血管造影, 了解间隔支分布区域, 观察有无交通支开放至前降支或右冠状动脉, 乳头肌有无染色。然后进行心肌声学造影, 经球囊中心腔快速注入声学造影剂六氟化硫微泡 1~2 ml, 并用超声探头观察该间隔支分布区域大小, 确定拟消融

间隔支与梗阻区域是否匹配。加压球囊过程中观察压力阶差的变化, 如果压力阶差下降  $\geq 50\%$  以上, 可以考虑注入无水酒精。消融前静脉注射吗啡 3 mg 减轻患者疼痛, 注入无水酒精的量根据急性血流动力学的影响、超声估计的间隔支分布的大小及患者症状和心律失常情况而定, 注射速度应缓慢, 选用 1 ml 注射器, 0.5~1 ml/min 缓慢注入, 对单纯无水酒精消融可能产生不良反应的部分患者, 尝试联合使用明胶海绵进行补充消融, 术后转至监护室观察 24~48 h, 如心电监测未发现三度房室传导阻滞及起搏信号则拔除临时起搏器。继续心电监测 7 天出院。

统计方法: 应用 SPSS10.0 统计学软件。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  或中位数表示, 计数资料以百分率表示。计量资料的比较采用 student-*t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

7 例患者基线资料及术中术后情况 (表 1, 2): 7 例患者中男性 5 例, 女性 2 例, 中位年龄 56 (43~67) 岁, 5 例 (71%) 应用  $\beta$  受体阻滞剂。术前左心室流出道压差 ( $86.4 \pm 20.7$ ) mmHg, 最大室间隔厚度 ( $19.6 \pm 4.8$ ) mm, 纽约心脏协会 (NYHA) 心功能 ( $2.7 \pm 0.8$ ) 级, 黑矇晕厥 3 例 (43%), 6 例患者消融 1 支间隔支, 1 例患者消融 2 支间隔支, 无水酒精用量中位数 1.4 (1.0~2.0) ml, 明胶海绵用量 0.5 (0.1~1.3) ml, 术后左心室流出道压差峰值显著下降 [ $(31.6 \pm 12.6)$  mmHg vs ( $86.4 \pm 20.7$ ) mmHg,  $P < 0.001$ ], NYHA 心功能分级明显改善 [ $(1.4 \pm 0.5)$  级 vs ( $2.7 \pm 0.8$ ) 级,  $P < 0.05$ ], 无相关并发症 (完全房室阻滞, 室性心律失常、非靶目标心肌梗死)。

表 1 7 例患者基线资料

病例	性别	年龄 (岁)	术前 NYHA 心功能 (级)	室间隔厚度 (mm)	黑矇晕厥	术前左心室流出道压差 (mmHg)
1	男	47	IV 级	16	是	73
2	女	67	III 级	18	是	71
3	女	56	III 级	27	是	104
4	男	45	II 级	17	否	58
5	男	62	II 级	14	否	100
6	男	43	II 级	20	否	85
7	男	58	III 级	25	否	115

注: NYHA: 纽约心脏协会。1 mmHg=0.133 kPa

表 2 7 例患者手术情况

病例	无水酒精 (ml)	明胶海绵 (ml)	消融间隔 支数量	OTW 球囊 直径 (mm)	术前左心室 流出道压差 (mmHg)	术后左心室 流出道压差 (mmHg)
1	1.1	0.4	1	2.0	73	37
2	1.0	1.3	1	2.0	71	18
3	1.9	0.5	1	2.5	104	52
4	2.0	1.0	1	2.0	58	17
5	1.4	0.3	1	1.5	100	31
6	2.0	0.1	1	2.5	85	26
7	1.4	1.0	2	2.0	115	40

注: 1 mmHg=0.133 kPa

本研究 1 例患者注入无水酒精后间隔支向前降支的侧支循环显影, 改为注入明胶海绵。1 例患者第一间隔支消融时注入无水酒精, 在消融第二间隔支时声学造影右心室显影, 改为注入明胶海绵。2 例患者间隔支粗大, 注入无水酒精 2 ml 后, 左心室流出道压差下降不显著, 为减少无水酒精量过大产生的副作用, 改为继续注入明胶海绵, 压差下降明显。1 例患者当球囊充盈时, 注入无水酒精时可观察到间隔支消失, 但球囊压力释放时, 消融间隔支再次出现, 改为注入明胶海绵后间隔支消失。1 例患者消融时调整球囊准备再次注射无水酒精时发现导丝穿出间隔支, 造影剂外渗, 改为注入明胶海绵后造影剂外渗改善消融效果良好。1 例患者间隔支有分支, 无水酒精只能消融其中一个分支, 将球囊置于分支以上, 注入明胶海绵后, 两分支均消失。

3 讨论

本研究尝试无水酒精联合明胶海绵进行化学消融, 结果显示手术安全有效, 术后患者左心室流出道压差均显著下降, 症状明显改善, 无严重并发症。无水酒精化学消融是治疗肥厚型梗阻性心肌病的有效方法。化学消融主要是通过向间隔支注入无水酒精, 使引起梗阻的局部心肌坏死, 从而解除流出道的梗阻。无水酒精是一种低粘性的液体化学制剂, 当球囊膨胀不完全或球囊破裂时无水酒精可能流向前降支, 导致前壁心肌梗死。无水酒精也可能通过开放的交通支流向其他冠状动脉导致其他部位的心肌梗死<sup>[5]</sup>。部分患者当球囊充盈时, 注入无水酒精时可观察到间隔支消失, 但球囊压力释放时, 消融间隔支再次出现。

明胶海绵是多孔海绵颗粒状物。由猪皮明胶制备而成, 产品不溶于水, 但在体内可降解, 是中期栓塞物质, 完全降解时间 14~90 天, 将明胶海绵注入人体, 机械栓塞病变部位血管, 以达到梗死的目的, 从而维持正常组织的功能, 并在栓塞 90 天内降解, 在肌体内被降解吸收。它本身不具任何药理作用。明胶海绵具有快速聚集作用, 因此可以防止介质流向前降支, 或通过侧支循环流向非靶目标导致远处心肌梗死, 同时可以将间隔支完全闭塞。

明胶海绵作为血管栓塞制剂用于治疗血管畸形和出血已有很长的历史。明胶海绵用于治疗肥厚型心肌病缘于 Matos 等<sup>[10]</sup>研究者进行的动物试验, 该研究表明明胶海绵不会从靶血管通过侧支循环流向其他血管, 它可以产生边界清楚的血管供应区的坏死瘢痕, 而无水酒精产生的瘢痕组织面积不可预测, 边界不规则; 组织病理显示: 明胶海绵产生的瘢痕组织纤维化均匀, 边界清晰, 同时血管壁和周围组织可看到慢性肉芽肿性炎性改变。

Oto 等<sup>[11]</sup>曾报道 18 例明胶海绵化学消融治疗肥厚型梗阻性心肌病, 结果显示术后左心室流出道压差显著下降, 手术安全无并发症发生。其中 6 例患者有间隔支向其他血管提供的侧支循环。这也是无水酒精化学消融的禁忌症。

本研究有 2 例患者间隔支粗大, 注入无水酒精 2 ml 后左心室流出道压差下降不显著, 改为注入明胶海绵后压差下降明显。既往研究显示无水酒精用量多增加手术并发症风险。近年来国际上均将无水酒精用量降至 3 ml 以下<sup>[12]</sup>。但我们的研究也发现无水酒精用量均在 3 ml 以下的患者中, 无水酒精用量少是影响死亡和 NYHA III 或 IV 级的独立预测因子<sup>[4]</sup>。如何既保证手术安全, 又保证手术疗效是个尚待解决的问题。我们试图探索将无水酒精注入 2 ml 以上左心室流出道压差下降不显著的患者合并注入明胶海绵, 在尽量减少无水酒精用量过大带来的副作用的同时, 使左心室流出道压差下降更充分。

本研究有 1 例患者在注入无水酒精后侧支循环显影, 1 例患者声学造影时右心室面显影, 均改为注入明胶海绵后消融效果良好。对于消融过程中侧支循环显影的患者无水酒精联合明胶海绵具有一定的优势。

初步研究显示无水酒精联合明胶海绵进行化学消融安全有效, 是对无水酒精化学消融的一种有益的补充, 下一步需要更大样本和更长期的随访来明确这一手术方法的有效性和安全性。



## 参考文献

- [1] Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy[J]. Lancet, 2013, 381(9862): 242–255. DOI: 10. 1016/S0140–6736(12)60397–3.
- [2] Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy[J]. Circ Res, 2017, 121(7): 749–770. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 117. 311059.
- [3] Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2014, 35(39): 2733–2779. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehu284.
- [4] 刘蓉, 乔树宾, 胡奉环, 等. 经皮室间隔心肌消融术治疗肥厚型心肌病的长期预后及其影响因素 [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(9): 771–776. DOI: 10. 3760/CMA. J. ISSN. 0253–3758. 2016. 09. 008.
- [5] 刘丽稳, 李星星, 顾若曦, 等. 经皮室间隔心肌化学消融术治疗肥厚型梗阻性心肌病的远期疗效 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30(8): 757–761. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000–3614. 2015. 08. 010.
- [6] 乔树宾, 袁建松. 重视经皮室间隔心肌消融术的安全性 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(3): 193–195. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3758. 2011. 03. 001.
- [7] Lafont A, Durand E, Brasselet C, et al. Percutaneous transluminal septal coil embolisation as an alternative to alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. Heart, 2005, 91(1): 92. DOI: 10. 1136/HRT. 2004. 040790.
- [8] Okutucu S, Aytemir K, Oto A. Glue septal ablation: a promising alternative to alcohol septal ablation[J]. J RSM Cardiovasc Dis, 2016, 3, 5. DOI: 10. 1177/2048004016636313.
- [9] 乔树宾, 袁建松. 经皮室间隔心肌化学消融术治疗肥厚梗阻型心肌病 [J]. 中国循环杂志, 2009, 24(1): 72–73. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000–3614. 2009. 01. 020.
- [10] Matos GF, Hammadeh R, Francois C, et al. Controlled myocardial infarction induced by intracoronary injection of n-butyl cyanoacrylate in dogs: a feasibility study[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2005, 66(2): 244–253. DOI: 10. 1002/CCD. 20486.
- [11] Oto A, Aytemir K, Okutucu S, et al. Cyanoacrylate for septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Interv Cardiol, 2011, 24(1): 77–84. DOI: 10. 1111/j. 1540–8183. 2010. 00605. x.
- [12] Khouzam RN, Naidu SS. Current status and future perspectives on alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16(5): 478. DOI: 10. 1007/s11886–014–0478–3.

(收稿日期: 2018–01–05)

(编辑: 汪碧蓉)

## 读者·作者·编者

## 《中国循环杂志》关于参考文献著录格式的要求

《中国循环杂志》执行 GB/T 7714—2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后, 题名后标注文献类型标志。文献类型与电子文献载体标志代码参照 GB 3469–1983《文献类型与文献载体代码》。外文期刊名称用缩写, 采用国际医学期刊编辑委员会推荐的 NLM's Citing Medicine(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>)中的格式。中文期刊用全名。每条参考文献均须著录年、卷、期号及起止页码。对有 DOI 编码的文章必须著录 DOI, 列于该条文献末尾。示例如下:

- [1] 张涛, 杨艳敏, 朱俊, 等. 血清钠水平对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者近期预后的预测价值 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(8): 742–747. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000–3614. 2017. 08. 004.
- [2] Wilde AA, Ackerman MJ. Beta-blockers in the treatment of congenital long QT syndrome: is one beta-blocker superior to another[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(13): 1359–1361. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2014. 06. 1192.
- [3] Jablonski S. Online multiple congenital anomaly/mental retardation (MCA/MR) syndromes[DB/OL]. Bethesda(MD): National Library of Medicine (US), 1999 (2001–11–20) [2002–12–12]. [http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome\\_title.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html).
- [4] 陈俊, 唐熠达. 冠状动脉分叉专用支架的研发和临床应用 // 陈纪林. 冠状动脉分叉病变的介入治疗 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 203–221.

《中国循环杂志》编辑部