

·技术研究·

射频消融离体心肌及热场分布的实验研究

刘 佳, 李 薇, 黄通毅, 黄晓文, 姚凤娟, 刘东红, 谢晓燕, 庄博文
(中山大学附属第一医院超声医学科, 广东广州, 510080)

摘 要:【目的】体外实验探索使用Cool-tip™射频消融电极进行离体心肌组织射频消融的适宜条件,以及消融灶范围内温度变化趋势,为制定解除梗阻性肥厚型心肌病(HOCM)左心室流出道梗阻,提供安全可靠的射频消融条件参考。【方法】采用针尖裸露端2 cm的Cool-tip™射频消融电极对30枚新鲜离体猪心进行射频消融,能量输出功率分别采用20、30、40、60和80W,消融时间为2 min、4 min,观察不同消融条件造成的心肌组织凝固范围和形态。采用实时温度测量设备测量消融电极针尖处及距其5 mm、10 mm的热场温度变化。【结果】单次能量输出造成的心肌消融灶范围为横径(0.8~2.3) cm×纵径(2.2~3.2) cm,横径变化范围更大;随输出功率及时间增加,心肌消融灶体积增大,为(0.8~8.1) cm³。消融过程中,各温度测量点温度均随时间增加而升高,针尖处温度迅速升高,最高温度可达(128.5±0.3)℃;距针尖5 mm处最高温度可达(98.1±0.4)℃,距针尖10 mm处最高温度可达(72.9±0.2)℃。【结论】对离体心肌射频消融可得到随时间、功率改变而变化的消融灶,以射频电极为中心的向外部温度逐渐降低的热场分布,为临床采用超声引导下经皮室间隔射频消融技术治疗梗阻性肥厚型心肌病的参数条件选择提供基本依据。

关键词:射频消融;离体心肌;凝固灶坏死;热场分布

中图分类号:R-33 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2018)05-0791-06

Radiofrequency Ablation of Myocardium In Vitro and Thermal Field Distribution

LIU Jia, LI Wei, HUANG Tong-yi, HUANG Xiao-wen, YAO Feng-juan, LIU Dong-hong,
XIE Xiao-yan, ZHUANG Bo-wen

(Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: ZHUANG Bo-wen, E-mail: zhuangbw3@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objectives】 To explore the optimum criteria and temperature change trend of radiofrequency ablation (RFA) with Cool-tip™ electrode for the myocardial tissue in vitro, and to provide a safe and reliable reference for RFA therapy in obstruction relief of hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). 【Methods】 Thirty pieces of fresh porcine hearts were treated by RFA under echocardiography-guided in vitro. The exposed tip of RFA needle of Cool-tip™ electrode was 2 cm. The output power was 20 W, 30 W, 40 W, 60 W, and 80 W respectively, while the time spending of RFA was 2 min and 4 min. The three paralleled mocouple probes were inserted into myocardia at the place of electrode tip, 5 mm from electrode tip, and 10 mm from electrode tip. The range of cardiac tissue coagulation and thermal field distribution were observed in different ablation parameters. 【Results】 Range of coagulation diameters for single outpower was transverse diameter(0.8~2.3) cm×vertical diameter(2.2~3.2) cm, and the change in the transverse diameter was larger. With the increase in outpower and time spending of ablation, the volume of the cardiac tissue coagulation was enlarged, which was (0.8~8.1) cm³. The temperature of each measuring point increased with the time rising during ablation. The temperature at the place of electrode tip rose rapidly, and the highest temperature was (128.5±0.3)℃; the highest temperature of 5 mm from electrode tip was (98.1±0.4)℃; and the highest temperature of 10 mm

收稿日期:2018-06-04

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81601500)

作者简介:刘佳,在读硕士研究生, E-mail: liujia36@mail2.sysu.edu.cn;庄博文,通信作者,主治医师,研究方向:超声介入治疗, E-mail: zhuangbw3@mail.sysu.edu.cn

from electrode tip was $(72.9 \pm 0.2)^\circ\text{C}$. 【Conclusions】 The RFA of myocardium in vitro could form focal necrosis lesion, which could change with different time duration and outpower. The thermal distribution showed gradually decrease from the internal to the external. This study provided a basis for condition selection in the treatment of HOCM by ultrasound-guided percutaneous ventricular septal radiofrequency ablation.

Key words: radiofrequency ablation; myocardium in vitro; focal necrosis; thermal field distribution.

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(5): 791-796]

梗阻性肥厚型心肌病(hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM)是肥厚性心肌病的一种特殊类型,其患者常因过度肥厚的室间隔导致左心室流出道显著梗阻,引起运动不耐受、呼吸困难、心绞痛、晕厥甚至猝死等^[1-4]。HOCM的基础治疗是药物治疗,对于药物治疗效果不佳的患者可采用手术切除肥厚心肌、室间隔化学消融、经导管射频消融以及双腔起搏器植入等治疗^[2-5]。最新研究^[6-7]提出超声引导下经皮直接定位于肥厚室间隔进行热消融,减薄肥厚心肌,达到降低左室流出道压力以改善症状的目的。但目前对于心肌射频消融中使用的功率、时间、能量等还没有可靠地标准,本实验通过Cool-tip™射频消融电极对离体心肌实行一定功率及一定时间的热消融,观察其消融灶形态以及消融灶范围内温度变化来探究心肌消融的条件,为临床制定安全可靠的肥厚室间隔消融方案和改善局部疗效提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

由市场购得新鲜完整的离体猪心30枚。猪心质量 $(500 \pm 50)\text{g}$ 。保存于 4°C 冰箱内,24 h内进行实验,实验前30 min取出置于常温环境下备用。

1.2 仪器与方法

射频仪器为Cool-tip™射频治疗系统(Valleylab, Boulder, CO, USA)。射频针为中空冷却的Cool-tip™电极。测温装置采用圣高双通道测温仪(广州圣高自动化工程有限公司),温度探针直径 0.8 mm ,长度 18 cm ,温度测量范围 $(0 \sim 250)^\circ\text{C}$,分辨率 0.1°C ,采样速度 1 s 。超声引导仪为Toshiba Aplio 500彩色多普勒超声仪,探头频率为 $(4.8 \sim 11.0)\text{ MHz}$ 。

室温条件下,将回路电极板贴于猪心下方表

面,浸泡于室温生理盐水中,超声引导下在猪心肌组织最厚处将消融电极针尖插入约 $(5 \sim 8)\text{ cm}$,针柄通过进出水通道与 4°C 生理盐水瓶和稳流泵连接,开始消融的同时启动稳流泵,启动针杆冷水循环系统,输出功率 $(20 \sim 80)\text{ W}$,手动调节,使输出功率保持恒定。采用消融针尖长度为 2 cm ,按照消融时间分为 2 min 和 4 min 两组;每组内根据射频功率 20 W 、 30 W 、 40 W 、 60 W 、 80 W 分为5组,每组实验重复3次。在超声引导下于贴近消融针、消融针旁开 5 mm 、 10 mm 处平行插入3根热敏测温针(记为A点、B点、C点),针尖插入心肌深度与消融电极针尖相同(图1 A、B)。记录消融过程中的升温变化(每 2 s 记录1次)。消融结束后,沿针杆插入道剖开标本,测量凝固灶最大切面的纵、横径,计算消融灶的体积($V = \text{纵径} \times \text{横径} \times \text{横径} / 2$),观察单点凝固灶的形态。

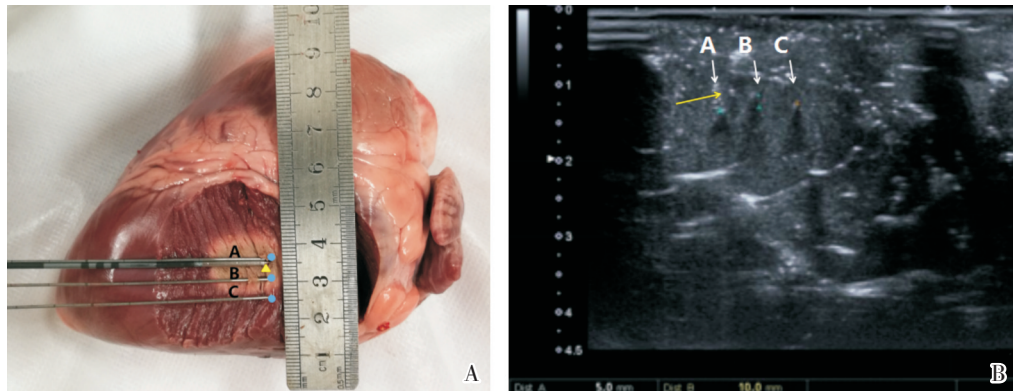
1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,分别采用Shapiro-Wilk检验和Levene进行变量的正态性和方差齐性检验,正态分布资料采用平均数 \pm 标准差表示,非正态资料采用 $P_{50}[P_{25}, P_{75}]$ 进行分析。利用单因素多水平的方差分析方法分别比较消融时间为 2 min 和 4 min 时不同功率之间消融灶的纵径、横径及体积的总体差异性,并利用Bonferroni法进行不同功率间的两两比较;利用单因素两平方方差分析分别分析相同功率下不同消融时间对消融灶的纵径、横径及体积的影响。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 消融灶形态

本实验射频电极进针深度 $(5 \sim 8)\text{ cm}$,针杆温度保持在 10°C 以下,猪心表面电极穿刺口未见组织烧灼表现。射频消融灶延针道切开后,见所有



(A) The insertion of electrode (yellow triangle) and three temperature probes (blue dots) and the coagulation necrosis zone. (B) The ultrasound image of the insertion of electrode (yellow arrow) and three temperature probes (white arrows).

图1 射频消融电极及测温针位置的实物及超声图像

Fig.1 The picture of real products and ultrasonic image of the electrode and three temperature probes

消融灶呈椭球型,灰白色,质地较硬,边界清晰,中央未见严重碳化。

2.2 消融范围

如表1所示,射频消融后,80 W、4 min形成的消融灶范围最大,横径为(2.3±0.1) cm,纵径为(3.2±0.1) cm,体积为(8.1±0.6) cm³;20 W、2 min形成的消融灶范围最小,横径为(0.8±0.1) cm,纵径为2.2 cm,体积为(0.8±0.1) cm³。

在消融功率相同、时间不同时,各功率的横径及体积变化均有统计学意义($P < 0.05$),而纵径变化仅在30 W ($P = 0.013$)及80 W ($P = 0.013$)时有统计学差异,结果见图2。

在消融时长为2 min时,相邻两组功率比较,

横径变化在(20→30) W ($P = 0.000$)及(30→40) W ($P = 0.001$)时具有统计学差异;纵径变化仅在(40→60) W ($P = 0.000$)时具有统计学差异;体积变化在(20→30) W ($P = 0.002$)、(30→40) W ($P = 0.000$)及(40→60) W ($P = 0.000$)时均具有统计学差异。在消融时长为4 min时,相邻两组功率比较,横径变化(20→30) W ($P = 0.011$)、(30→40) W ($P = 0.002$)及(40→60) W ($P = 0.004$)时具有统计学差异;纵径变化在(20→30) W ($P = 0.012$)、(40→60) W ($P = 0.000$)及(60→80) W ($P = 0.002$)时具有统计学差异;体积变化在(30→40) W ($P = 0.024$)、(40→60) W ($P = 0.000$)及(60→80) W ($P = 0.047$)时具有统计学差异。结果见图3。

表1 不同消融条件下的凝固灶纵横径及体积

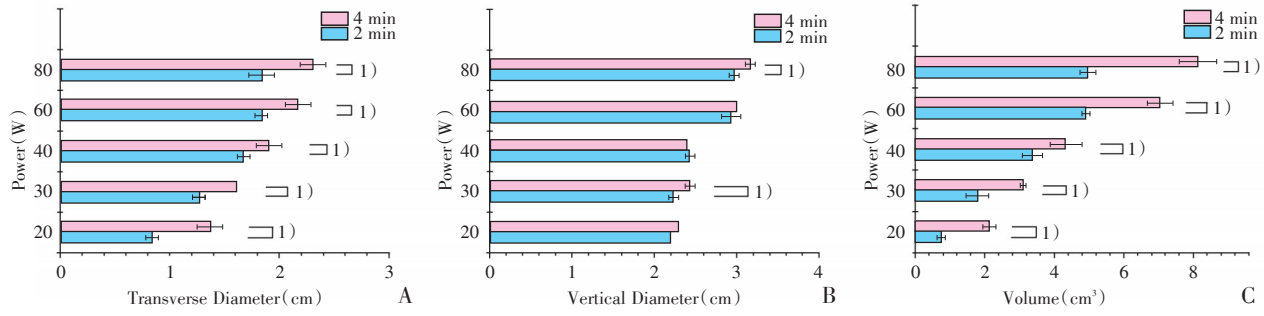
Table 1 The vertical diameter, transverse diameter and volume changes of coagulation at different time spending and outpower

Power (W)	2 min			4 min		
	Vertical diameter(cm)	Transverse diameter(cm)	Volume(cm ³)	Vertical diameter(cm)	Transverse diameter(cm)	Volume(cm ³)
20	2.2±0.0	0.8±0.1	0.8±0.1	2.3±0.0	1.4±0.1	2.2±0.2
30	2.2±0.1	1.3±0.1	1.8±0.3	2.4±0.1	1.6±0.0	3.1±0.1
40	2.4±0.1	1.7±0.1	3.4±0.3	2.4±0.0	1.9±0.1	4.3±0.5
60	2.9±0.1	1.8±0.1	4.9±0.1	3.0±0.0	2.2±0.1	7.0±0.4
80	3.0±0.1	1.8±0.1	5.0±0.2	3.2±0.1	2.3±0.1	8.1±0.6

2.3 消融热场分布

不同功率及时间A、B、C三点的温度变化如图4所示。显示消融中心射频电极针尖处温度变化的A点,随消融开始,温度迅速升高,在约40 s

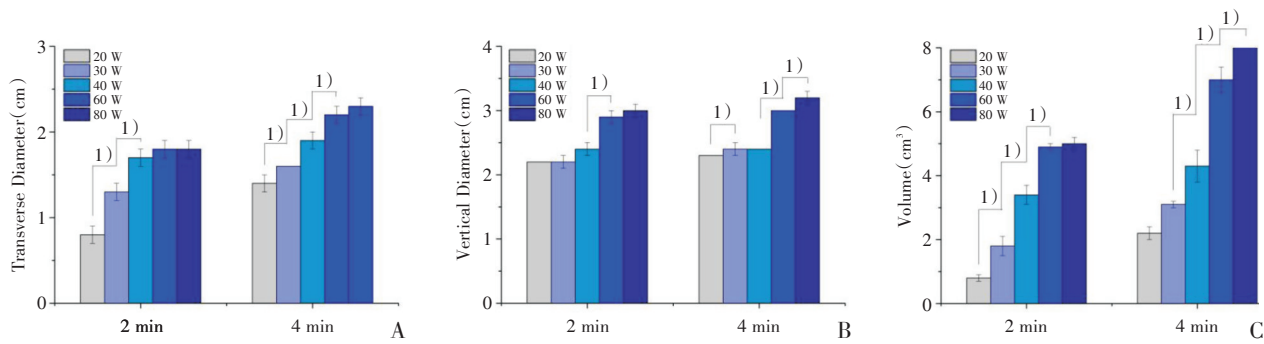
时温度开始趋于平稳缓慢升高,功率80 W消融4 min时最高温度可达(128.5±0.3)℃。B点、C点温度升高未见明显的快速升高期及缓慢升高的平台期,B点在80W消融4 min时最高温度可达



A: The transverse diameter change of different power in 2 min and 4 min; B: The vertical diameter change of different power in 2 min and 4 min; C: The volume change of different power in 2 min and 4 min. 1) $P < 0.05$

图2 不同功率消融灶的横径、纵径、体积

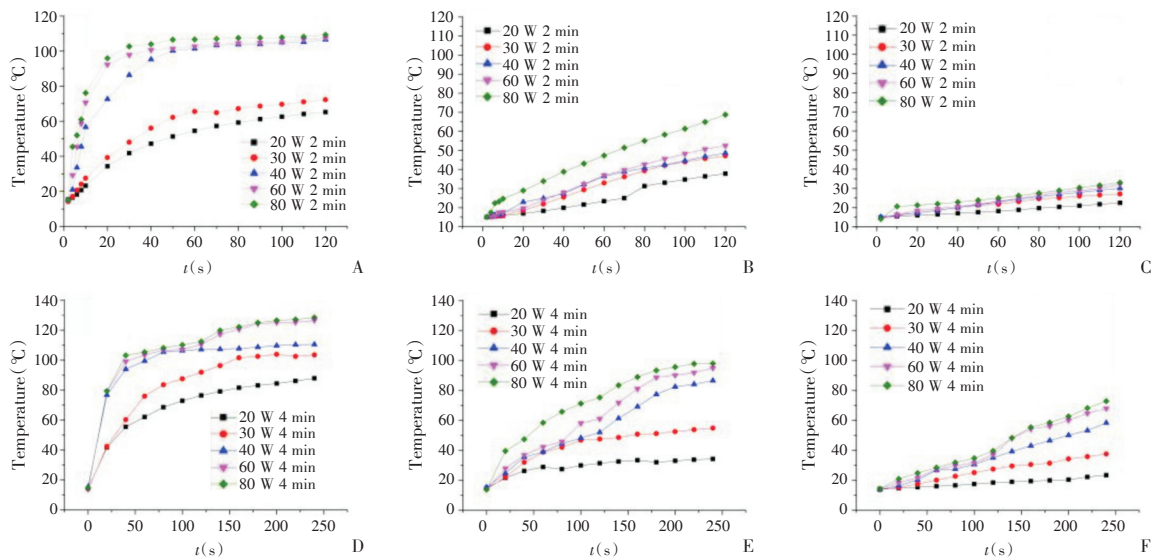
Fig.2 The vertical diameter, transverse diameter and volume changes of coagulation at different power



A: The transverse diameter change of different outpower in 2 min and 4 min; B: The vertical diameter change of different outpower in 2 min and 4 min; C: The volume change of different outpower in 2 min and 4 min. 1) $P < 0.05$

图3 不同时间消融灶的横径、纵径及体积

Fig.3 The vertical diameter, transverse diameter and volume of coagulation in at different time spending



The temperature-rise curves of different outpower of measurement. A: point A in 2 min; B: point B in 2 min; C: point C in 2 min; D: point A in 4 min; E: point B in 4 min; F: point C in 4 min.

图4 热场分布温度变化曲线

Fig.4 The temperature-rise curves of thermal distribution

(98.1 ± 0.4) $^{\circ}\text{C}$, C点在80 W消融4 min时最高温度可达(72.9 ± 0.2) $^{\circ}\text{C}$ 。

3 讨论

肥厚型心肌病(HCM)发病率约为0.2%,肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)是其中一种特殊类型,以室间隔非对称性肥厚引起左心室流出道梗阻为特点,常伴不同程度的心室舒张功能障碍^[2-4]。在青年人群中,HOCM是引起应激性晕厥和猝死的首要原因^[1]。对症治疗减轻症状、改善生活质量、预防猝死是HOCM患者的首要治疗目标。药物治疗为基础治疗,在一定程度上可逆转肥厚的室间隔,改善症状,但患者往往需长期服药,药物本身导致的副作用及不良反应常使患者难以坚持,且对症状严重的患者疗效甚微^[8]。手术切除肥厚心肌是目前治疗HOCM的金标准,其有效率高达90%,但外科切除创伤较大,操作方法复杂,需要体外循环支持,价格昂贵^[9]。顺利实行经皮室间隔化学心肌消融术(percutaneous transluminal septal myocardial ablation, PTSMA)最重要的一点是确定适宜操作的靶间隔支,而临床上约5%~8%的HOCM患者因先天血管变异等原因无法找到合适的靶血管,并且PTSMA术后可能会因酒精泄露导致无关正常心肌的坏死^[10-12]。经导管射频消融术(radiofrequency catheter ablation, RFCA)需要将导管头端准确的定位到左心室流出道间隔处,在插管过程中操作不当可能会引起正常瓣膜结构损伤等^[13-14]。双腔起搏器治疗具有创伤小、安全性高等特点,但起搏器置入后可引起囊袋内感染、气胸、血栓栓塞、心律失常、心脏穿孔等并发症而较少使用^[15]。

射频消融通过直接热效应引起细胞死亡,射频能量通过组织时由于阻抗产生热能累积,当累积超过其自身细胞耐受时引起热凝固坏死^[16-17]。本实验中进行固定条件下射频电极单次消融离体心肌以得到不同体积的消融灶坏死区域,实验中发现凝固灶的横径、纵径均随功率、时间增加,其中横径变化范围更大,而纵径在射频针尖长度基础上变化范围较小,凝固灶体积为类椭圆形改变,以此可作为不同肥厚程度室间隔消融条件选择的有效参考依据。进行心肌消融的适应症为室间隔

厚度大于15 mm,本实验中,在20 W、2 min条件下横径为0.8 cm,在80 W、4 min条件下横径为2.3 cm,包含了室间隔消融适应症标准,说明本实验所设单次射频消融参数合理,可作为进一步实验的可靠依据。

细胞发生坏死的条件由组织特异性和温度变化等多种因素决定,有研究表明,消融边缘的临界温度介于($46\sim 77$) $^{\circ}\text{C}$ ^[18]。在热消融形成凝固灶解除肥厚心肌造成的梗阻时,也要注意对正常心肌的保护十分重要,以避免严重并发症的发生。故本实验进行了以消融电极为中心的热场分布测量,获得射频过程中温度变化幅度及趋势。实验结果提示靠近消融中心温度升高快、幅度大,达到并维持形成凝固性坏死的条件;远离射频中心温度升高减缓、幅度变小。在最大功率及最长时长参数下,距消融中心1 cm处的温度最高为72.9 $^{\circ}\text{C}$,其凝固灶边缘(横径2.3 cm)温度低于临界温度值(77 $^{\circ}\text{C}$),提示可以通过消融条件的控制以实现保护正常心肌。

本实验在穿刺进针前后及过程中,均可通过超声成像明确消融电极和测温针的位置及进行调整与测量,该操作提示,在进一步的活体动物实验及HOCM患者手术时,均可借助实时超声引导进行穿刺进针,并在其监测下明确进针轨迹、深度及与周围组织的关系,避开心脏表面可能覆盖的其他组织以及心脏内部的正常结构,准确快速地定位于目标部位。

本研究的不足主要有:①本实验仅探讨了射频消融离体心肌的效果,在活体动物及HOCM患者中心脏运动以及血流的热沉效应等有可能影响消融范围,需更进一步的探索。②热消融的方法不局限于射频消融,还有微波消融、激光消融等,不同消融方法对于消融心肌的结果及其间差异有待更进一步探究。③实验中采用的离体动物心肌是正常厚度的心肌,所以我们能研究的消融功率和时间条件有限。

综上所述,本研究初步探究了离体心肌在不同功率和时间条件下射频消融形成的凝固灶特征变化以及消融过程中热场分布的特点,为进一步在活体HOCM动物模型及临床患者采用超声引导下经皮室间隔热消融以减薄肥厚心肌达到改善流出道梗阻的参数条件选择提供基础依据。

参考文献

- [1] Landry CH, Allan KS, Connelly KA, et al. Sudden cardiac arrest during participation in competitive sports [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1943–1953.
- [2] Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, 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.
- [3] Carolyn Y, Ho MD. Hypertrophic cardiomyopathy in 2012 [J]. *Circulation*, 2012, 125(11): 1432–1438.
- [4] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: A report of the American College of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2011, 124(24): 2761–2796.
- [5] Enriquez AD, Goldman ME. Management of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Ann Glob Health*, 2014, 80(1): 35–45.
- [6] Zuo L, Sun C, Yang J, et al. Percutaneous trans-apex intra-septal radiofrequency ablation of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 2018, 27(2): 97–100.
- [7] He G, Sun C, Zhang X, et al. Echocardiography-guided percutaneous per-ventricular laser ablation of ventricular septum: in vivo study in a canine model [J]. *Lasers Med Sci*, 2016, 31(4): 645–651.
- [8] Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multi-center study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8): 1251–1258.
- [9] Olivetto I, Ommen SR, Maron MS, et al. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Will there ever be a randomized trial? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(9): 831–834.
- [10] Shelke AB, Menon R, Kapadiya A, et al. A novel approach in the use of radiofrequency catheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(5): 618–623.
- [11] Wittkamp FH, Nakagawa H. RF catheter ablation: Lessons on lesions [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29(11): 1285–1297.
- [12] Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 1995, 346(8969): 211–214.
- [13] Riedlbauchova L, Janousek J, Veselka J. Ablation of hypertrophic septum using radiofrequency energy: an alternative for gradient reduction in patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy? [J]. *J Invasive Cardiol*, 2013, 25(6): E128–E132.
- [14] Sreeram N, Emmel M, de Giovanni JV. Percutaneous radiofrequency septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(24): 2501–2510.
- [15] Krejci J, Gregor P, Zemanek D, et al. Comparison of long-term effect of dual-chamber pacing and alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J/OL]. *The Scientific-World Journal* (2013– 08– 20) [2013– 09– 12]. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/629650>.
- [16] Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, et al. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size [J]. *Ann Surg*, 1998, 227(4): 559–565.
- [17] Lee FJ, Mahvi DM, Chosy SG, et al. Hepatic cryosurgery with intraoperative US guidance [J]. *Radiology*, 1997, 202(3): 624–632.
- [18] Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 1998, 9(1 Pt 1): 101–111.

(编辑 王晓鹰)