

肾动脉消融治疗顽固性高血压的相关影响因素

鄢学¹ 李承治² 张帆¹ 曾珠¹ 陈苗苗¹ 徐蜀英¹ 综述 向阳¹ 审校

(1. 重庆市万州区人民医院, 重庆 404100; 2. 四川省双流县第一人民医院, 四川 成都 610200)

【摘要】 肾动脉消融治疗顽固性高血压这种新技术, 国内外学者对此进行了一系列研究, 然而所得出的结果相差甚异。各试验在纳入人群、研究设计、手术操作流程等方面存在一定差异, 现通过对各临床试验相关影响因素进行分析来说明目前存在的一些问题。

【关键词】 顽固性高血压; 肾动脉消融; 影响因素

【中图分类号】 R544.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.026

The Related Factors of Renal Denervation for Resistant Hypertension

YAN Xue¹, LI Chengzhi², ZHANG Fan¹, ZENG Zhu¹, CHEN Miaomiao¹, XU Shuying¹, XIANG Yang¹

(1. Wanzhou People's Hospital of Chongqing, Chongqing 404100, China; 2. The First People's Hospital of Shuangliu County, Chengdu 610200, Sichuan, China)

【Abstract】 Renal denervation is a new technology in the treatment of resistant hypertension. International and Chinese scholars conducted a series of research studies, with varying results. Some of the differences includes enrollment of people in the clinical trials, research design, operational process and much more. This article analyzes the relevant influence factors of the clinical tests to explain existing problems.

【Key words】 Resistant hypertension; Renal denervation; Influence factors

2013 年 ESC 高血压管理指南定义顽固性高血压^[1]为经生活方式改善和使用包括利尿剂在内的三种降压药物联合治疗, 在药物剂量和治疗时间均足够的情况下, 血压仍不能达标[收缩压 < 140 mm Hg (1 mmHg = 0.133 3 kPa), 舒张压 < 90 mm Hg]的高血压; 同时需排除测量不准、白大衣高血压、降压药物联合不当或剂量不足、治疗依从性、影响降压的药物等假性顽固性高血压^[2]。在高血压患者中顽固性高血压占 12%^[3], 这类患者具有血压高、病程长、与心血管及肾脏事件高危相关等特点, 降低血压能减少发生心脑血管事件。交感神经在顽固性高血压的病理生理中扮演极其重要的角色, 降低交感神经活性能更好地控制顽固性高血压患者的血压^[4]。早期的实践表明使用导管去肾脏交感神经具有良好的安全性, 术后未见明显的肾动脉瘤、肾动脉狭窄及其他严重的不良事件^[5-8]。从 HTN-1^[8]、HTN-2^[9]、HTN-3^[6]、Oslo-RDN^[10]、全球 SYMPPLICITY 注册研究^[11]等系列研究发现各研究

之间降压效果相差较大, 甚至得出相反的结论。现通过回顾相关研究来分析肾动脉消融治疗顽固性高血压的相关因素。

1 纳入人群

各研究纳入血压标准存在明显差异, 部分研究以诊室收缩压 ≥ 140 mm Hg 为标准, 而一部分研究以诊室收缩压 ≥ 160 mm Hg (合并 2 型糖尿病患者血压 ≥ 150 mm Hg) 为标准纳入研究人群, 这种纳入血压标准的差异对最终结果必然产生一定影响。HTN-3 研究的亚组分析表明^[12]: 基线诊室收缩压 > 180 mm Hg 能有效预测术后 6 个月的降压幅度, 基线血压越高降压幅度越大。在顽固性高血压患者中适合接受经导管肾脏去神经的只有小部分患者^[13], 或许血压越高的顽固性高血压才是接受肾动脉消融的适合者。HTN-3 研究中, 26% 患者为非裔美国人, 非裔美国人比重明显高于既往研究, 进一步亚组分析表明: 黑人患者在肾动脉消融后 6 个月内诊室收缩压降低 15.5 mm Hg,

而假手术对照组降低 17.8 mm Hg;而非黑人患者肾动脉消融后降低 15.2 mm Hg,假手术对照组降低 8.6 mm Hg。Symplicity HTN-Japan 研究^[14]为首次在亚洲人群中进行的前瞻随机对照试验,术后 6 个月结果表明试验组和对照组两者之间无显著差异。肾动脉消融治疗顽固性高血压可能对特定肤色的人群有效。

2 交感活性检测

顽固性高血压本身是一种累积效应,并非由单一因素引起,基于肾动脉消融的实践理论,降低交感活性为其主要理论,然而并非所有顽固性高血压中交感活性因素都占主导,对于其他因素引起的顽固性高血压,研究中纳入这类非交感型顽固性高血压进行神经消融或许不是好的选择^[15]。目前检测交感活性的常用方法有通过心率变异性、去甲肾上腺素溢出率等检测方法,但较少在临床试验中实施。肾动脉内注射腺苷可增加交感神经的活性和血压,为了在导管消融前检测肾脏传入神经消融,可在去神经手术前后注射腺苷,出现血压下降反应则表明传入神经消融;这种方法尽管并未得到完全验证,但为我们提供了实时评估的方法,为术者作出指导^[16]。纵观目前各大临床研究很少在试验前及试验时进行交感活性的检测,纳入前检测交感活性应该成为筛选的首要步骤。

3 生活方式

生活方式对血压的影响不应该被忽略,改变生活方式能够有效降低血压^[17],DASH 研究^[18]可看出生活方式对血压的控制有重要影响;DENER-HTN 研究^[19]给予饮食指导及标准化的药物调整,可看到对照组血压明显下降。通过减轻体质量、合理膳食、适量运动、控制饮酒吸烟、保持情绪稳定等生活方式有助于血压的进一步控制;目前多数临床研究在对生活方式的指导方面尚有欠缺,而且对改善生活方式尚无一个具体化的流程及量化指标。

4 依从性

药物依从性差对控制血压是一大挑战,往往导致控制血压不达标;尤其对顽固性高血压患者而言,其依从性更差^[20-22]。在 ESH/ISH 2014 年会上一项研究显示:顽固性高血压行肾动脉消融治疗的患者不依从比例达 23.5%。良好的医患沟通增加患者的药物依从性,通过定期随访能有效改善患者的依从性^[23]。通过试验行为产生“霍桑效应”,这可增加患者的依从性。DENER-HTN 研究^[19]通过 Morisky 量表评估患者

的依从性,术后随访发现患者依从性明显提高,说明这种试验效应确实存在。评估药物依从性应贯穿整个试验期间,因为它可影响整个试验结果。Fadl Elmula 等^[10]研究中,肾动脉消融组血压下降幅度明显低于以前的研究,可能是通过动态血压、检测血浆药物浓度及代谢产物排除了依从性差引起的假性顽固性高血压,肾动脉消融真正的降压效果得以展示。HTN-3 研究缺乏有效的药物依从性监测,而 Prague-15 研究^[24]显示,肾动脉消融治疗效果并不优于强化药物治疗。也就是说,如果有好的药物治疗依从性,有些患者可避免肾动脉消融。因此,受试者在纳入研究前依从性的筛查及研究期间依从性的保持对研究结果有极其重要的影响。

5 药物的差异

从各个研究来看,部分研究纳入前进行严格的筛选,通过预设筛选期来排除假性高血压,然而各研究纳入筛选期的时间长短有所差异。在筛选期通过“优化药物”治疗来排除假性高血压的情况,但如何确定最优化药物治疗尚无一个标准方案;通过 ReHOT^[25]、PATHWAY-2^[26]等研究支持安体舒通用于顽固性高血压最优化药物治疗。Prague-15 研究^[24]是一项前瞻性随机多中心研究,比较肾动脉消融与强化药物治疗(包括安体舒通)对顽固性高血压的影响,结果表明肾动脉消融治疗顽固性高血压的疗效并不优于强化药物治疗。Voskuil 等^[27]研究发现肾动脉消融术后血浆醛固酮水平明显下降。Prague-15 研究^[24]、Desch 等^[28]各研究中药物对照组服用醛固酮拮抗剂比例较肾动脉消融组高,说明在药物联合治疗中加入醛固酮拮抗剂能更好地控制血压。PATHWAY-2 研究^[26]表明:在顽固性高血压患者中,与比索洛尔或多沙唑嗪相比,螺内酯在降低血压方面具有压倒性的优势,进一步说明顽固性高血压加用螺内酯比其他降压药物更有效。一些研究通过钙通道阻滞剂+血管紧张素转换酶抑制剂(或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂)+利尿剂方案进行基线标准化。高血压去肾神经术试验^[19](DENERHTN)是一项前瞻性随机对照研究,顽固性高血压受试者连续 4 周每日服用吲哚帕胺 1.5 mg、雷米普利 10 mg(或伊贝沙坦 300 mg)和氨氯地平 10 mg,进行纳入人群血压标准基线化,同时通过动态血压剔除不符合入选条件的受试者,纳入受试者在随后的研究中逐步加入安体舒通、派唑嗪、比索洛尔,该研究证实了肾动脉消融+标准阶梯降压治疗与标准阶梯降

压治疗相比,更有效地降低顽固性高血压患者的血压,这有利于降低心血管不良事件的发生率。HTN-3 研究的基线药物比例中,中枢性降压药物、 α 受体阻滞剂及血管舒张药物比例明显高于其他研究,这几类药物本身类似于“神经消融”效应。尽管 HTN-3 研究要求稳定的降压药治疗,但是在筛选患者 2~6 周前有 22% 的患者更换了药物,并且在基线与 6 个月的随访评估过程中还有 39% 的患者服用药物发生了变化;进一步亚组多变量分析表明:在试验期间使用醛固酮拮抗剂及血管扩张剂是肾动脉消融降压效果的有效预测因子。是否通过钙通道阻滞剂+血管紧张素转换酶抑制剂(或血管紧张素 II 受体阻滞剂)+醛固酮拮抗剂作为基本优化药物,必要时加用中枢性降压药物或 α 受体阻滞剂进行筛查后进行肾动脉消融可能更妥当。因此,如何确定“最优化药物”、基线药物的标准化及试验期间保持药物方案相对的稳定可能是影响试验结果重要的关键因素之一。

6 手术问题

HTN-3 研究中参与者缺少高血压专家,同时术者缺乏丰富的经验,该研究共有 88 个研究中心的 140 位医生参与,平均每位医生 3 例,因此操作者学习曲线可能会影响到研究结果。全球 SYMPPLICITY 注册研究^[11]中,参与注册研究的医生至少已经进行了 30 例肾动脉消融手术,大多数参加了 HTN-1 和 HTN-2 研究。肾动脉消融操作经验也可能部分解释注册研究的阳性结果。HTN-3 研究^[6]射频消融点为 (9.2 ± 2.0) ,有 84% 的患者完成了 120 s 消融,明显少于既往研究;所有患者中有 6% 完成了双侧四个象限的消融,20% 患者完成了单侧四个象限的消融,74% 患者未完成四个象限消融。专注于有效消融(包括消融数目和环形消融)非常重要,我们仍然处于寻找最佳消融点的阶段,以寻找肾动脉交感神经系统的最佳靶点。全球 SYMPPLICITY 注册研究显示:几乎没有四个象限每个位点都消融的患者,应更积极地消融神经(消融数目),包括远端肾动脉的交感神经,甚至是它的分支(只要它作用够大)。对经导管肾脏去神经这门介入操作本身来说,最重要的莫过于良好的贴壁及神经纤维的永久损伤,对于是否已经成功消融破坏神经纤维来说,尚无简单而有效的评估方法^[29];一系列研究都没有可靠的监测方法,消融效果没有生物学确认。目前最广泛应用的肾动脉消融系统为 Symplicity 导管系统,但该器械存在一些缺点:导管为单个电极,每次只

能对一个部位进行消融,手术时间较长;如肾动脉迂曲,则头端贴壁较难,且很难保证对肾动脉壁进行完整的螺旋形消融;因为射频能量低,虽然安全性好,但穿透深度受限,可能难以损伤较深的神经。各种新的消融导管类型层出不穷,给临床研究带来了新的希望。目前对肾动脉血管壁的接触程度、消融深度、消融部位、消融能量以及消融导管尚无规范化操作流程及建议,也缺乏有效直接的效果评价方法及工具。

7 局限性

目前肾动脉消融研究比较多,各研究之间存在明显的异质性,所得的结果相差甚大。本文通过阅读相关文献,探讨影响肾动脉消融结果的一些因素,提供一定的帮助;但本文这种叙述性讨论存在局限性,不能用具体量化指标来说明相关问题,同时对一些可能的相关影响因素未进行讨论,如:年龄、性别、筛选期长短等因素;需进一步对目前各大临床试验数据进行具体的量化来说明相关影响因素。

8 结语

通过本文探讨一些可能影响肾动脉消融结果的重要因素,建议在未来的研究中注意以下方面:(1)应纳入合适的种族及中高程度以上的顽固性高血压;(2)筛选交感兴奋型的顽固性高血压患者;(3)最优降压药物治疗及降压方案的稳定性;(4)监测药物依从性以排除血压应答的混杂因素;(5)如何具体化指导不良生活方式的改善;(6)规范化的手术操作及直接的效果评价。

[参考文献]

- [1] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension[J]. *Blood Press*, 2014, 23(1): 3-16.
- [2] Fagard RH. Resistant hypertension[J]. *Heart*, 2012, 98(3): 254-261.
- [3] de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8 295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring[J]. *Hypertension*, 2011, 57(5): 898-902.
- [4] Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system[J]. *Int J Hypertens*, 2011, 2011: 642416.
- [5] Esler MD, Bohm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(26): 1752-1759.
- [6] Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1393-1401.
- [7] Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2

- randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2012, 126(25):2976-2982.
- [8] 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.
- [9] Esler MD, Krum H, Sobotka PA, 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.
- [10] Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension[J]. *Hypertension*, 2014, 63(5):991-999.
- [11] Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, et al. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 65(4):766-774.
- [12] Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(4):219-227.
- [13] Savard S, Frank M, Bobrie G, et al. Eligibility for renal denervation in patients with resistant hypertension: when enthusiasm meets reality in real-life patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(23):2422-2424.
- [14] Kario K, Ogawa H, Okumura K, et al. SYMPPLICITY HTN-Japan—First Randomized Controlled Trial of Catheter-Based Renal Denervation in Asian Patients[J]. *Circ J*, 2015, 79(6):1222-1229.
- [15] Persu A, Azizi M, Burnier M, et al. Residual effect of renal denervation in patients with truly resistant hypertension[J]. *Hypertension*, 2013, 62(3):450-452.
- [16] Esler M. Illusions of truths in the Symplicity HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(8):593-598.
- [17] Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *J Hypertens*, 2006, 24(2):215-233.
- [18] Conlin PR, Chow D, Miller ER 3rd, et al. The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial[J]. *Am J Hypertens*, 2000, 13(9):949-955.
- [19] Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9981):1957-1965.
- [20] Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(4):766-774.
- [21] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research[J]. *Hypertension*, 2008, 51:1403-1419.
- [22] Yiannakopoulou E, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, et al. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005, 12(3):243-249.
- [23] Holt E, Joyce C, Domelles A, et al. Sex differences in barriers to antihypertensive medication adherence: findings from the cohort study of medication adherence among older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(4):558-564.
- [24] Rosa J, Widimsky P, Tousek P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study[J]. *Hypertension*, 2015, 65(2):407-413.
- [25] Krieger EM, Dräger LF, Giorgi DM, et al. Resistant hypertension optimal treatment trial: a randomized controlled trial[J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(1):1-6.
- [26] Williams B. Spironolactone “A Clear Winner” for Resistant Hypertension[C]. London: European Society of Cardiology Congress, 2015.
- [27] Voskuil M, Verloop WL, Blankstijn PJ, et al. Percutaneous renal denervation for the treatment of resistant essential hypertension: the first Dutch experience[J]. *Neth Heart J*, 2011, 19(7-8):319-323.
- [28] Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 65(6):1202-1208.
- [29] Luscher TF, Mahfoud F. Renal nerve ablation after SYMPPLICITY HTN-3: confused at the higher level? [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(26):1706-1711.

收稿日期: 2015-09-14 修回日期: 2015-12-15

重要启事

本刊已开通网上投稿, 我刊官方网站地址: <http://xxgbxzz.paperopen.com>

进入“作者投稿”, 在“作者投稿管理平台”中投稿。

近期我刊发现一些网站冒用《心血管病学进展》名义征稿, 并承诺“职称论文权威快速发表”。

我刊郑重提醒各位作者, 我刊未委托任何中介机构征稿, 向《心血管病学进展》杂志投稿, 一定要登录《心血管病学进展》杂志的官方网站。

有任何问题咨询, 可打电话: 028-61318656, 028-61318657 或邮箱联系: xxgbxjzcd@aliyun.com

《心血管病学进展》编辑部