

- mice corrects PRKAG2 cardiac syndrome [J]. *Cell Res*, 2016, 26 (10): 1099-1111.
- [21] 胡铂, 罗裕, 王娟, 等. 预激综合征分子遗传学研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2005, 26(6): 107-109.
- [22] Vaughan CJ, Hom Y, Okin DA, et al. Molecular genetic analysis of PRKAG2 in sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14(3): 263-268.
- [23] Weng KP, Yuh YS, Huang SH, et al. PRKAG3 polymorphisms associated with sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome among a Taiwanese population [J]. *J Chin Med Assoc*, 2016, 79(12): 656-660.
- [24] 蔡迺绳, 曹克将, 郭林妮, 等. 室上性快速心律失常治疗指南 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2005, 33(1): 4-16.
- [25] Helton MR. Diagnosis and management of common types of supraventricular tachycardia [J]. *Am Fam Physician*, 2015, 92(9): 793-800.
- [26] 黄俊, 李斌, 蔡广. 阵发性室上性心动过速导管消融治疗进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(3): 275-278.

收稿日期: 2019-07-16

经导管射频消融去肾脏交感神经术治疗难治性高血压研究现状

唐超 赵立志

(西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000)

【摘要】经导管射频消融去肾脏交感神经术是一种治疗难治性高血压的新兴非药物手段, 作为一种微创手术, 可以选择性消融肾交感神经纤维, 阻断中枢交感神经和肾脏之间神经冲动的传递, 从而达到控制血压的目的。目前关于经导管射频消融去肾脏交感神经术治疗难治性高血压的研究较多, 但具有一定的争议性, 现就经导管射频消融去肾脏交感神经术治疗高血压开展的有关研究现状做一综述。

【关键词】高血压; 肾交感神经射频消融术; 研究现状

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.014

Catheter-based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension

TANG Chao, ZHAO Lizhi

(The Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】 Catheter-based renal sympathetic denervation (RDN) is a new non-drug method for resistant hypertension. As a minimally invasive surgery, it can selectively ablate renal sympathetic nerve fibers and block the transmission of nerve impulse between central sympathetic nerve and kidney and control blood pressure. There are many controversial studies on the treatment of resistant hypertension with RDN. This article reviews the research status of RDN in the treatment of hypertension.

【Key words】 Resistant hypertension; Renal denervation; Current situation of research

高血压作为一种常见慢性病, 全球发病人数持续增加, 预计到 2025 年将达到 15.6 亿人^[1], 其中难治性高血压治疗尤为棘手。难治性高血压是指在饮食调整 and 生活方式改善的基础上, 足量合理联合应用至少 3 种降压药物 (其中包括利尿剂) 后血压仍不能达标的高血压^[2]。20 世纪 50 年代, Smithwick^[3]报道了一种切除内脏交感神经的手术方式, 切除交感神经后的患者血压得到了明显控制, 但因其围手术期、术后随访中出现的极其严重的并发症, 严重影响治疗疗效, 这种通过外科手术阻断神经的方式难以为人们所接受,

最后均无果而终^[4-5]。2009 年, Schlaich 等^[6]首次报道了一种利用经肾动脉射频消融方式, 为 1 例 59 岁男性难治性高血压患者行肾脏去神经支配治疗, 开启了射频消融治疗顽固性高血压的先河, 通过手术治疗后发现患者双肾去甲肾上腺素溢出较前明显减少 (左肾减少 48%, 右肾减少 75%), 术后随访 1 年血压明显下降, 全身去甲肾上腺素外溢减少 42%, 同时左室肥厚得到改善, 且术后未遗留并发症。SYMPPLICITY HTN-1 研究更是引起了高血压手术治疗的一股潮流^[7]。然而, 2014 年发表的 SYMPPLICITY HTN-3 研究结果却又

引发人们对经导管射频消融去肾脏交感神经术 (renal denervation, RDN) 的失望, 这项大规模、前瞻性、多中心、单盲、假手术对照研究认为, 虽然 RDN 安全性毋庸置疑, 但是经过 6 个月随访发现, 治疗组与对照组之间血压下降幅度无显著差异^[8-9]。由此经导管肾交感神经射频消融术 RDN 治疗高血压所引起的争议不断, 近两年出现的一些新的研究又让人们再次看见希望, 现将 RDN 治疗高血压的研究现状做一综述。

1 肾交感神经激活与高血压的关系

交感神经的过度兴奋是高血压发病的基础环节, 肾交感神经的长期兴奋可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS), 从而增加循环血容量、外周血管阻力, 增大心脏负荷, 导致心血管系统重构, 最终引起心力衰竭、心律失常、糖尿病和慢性肾脏病等^[10-13]。肾交感神经系统包括传出神经纤维和传入神经纤维, 传出神经纤维起源于 T8 ~ L1 脊髓中间外侧柱, 主要支配包括肾血管、肾小管上皮细胞及球旁器, 肾交感神经传入纤维的神经胞体位于同侧背根神经节 T6 ~ L4, 传入纤维主要源于肾盂、大血管和肾脏结缔组织^[14-15]。交感神经激活时, 能增加去甲肾上腺素的分泌^[16], 而肾传出交感神经对肾脏的影响主要是: 增加肾素分泌, 去甲肾上腺素作用于颗粒细胞上的 β_1 受体, 促进肾素分泌, RAAS 被激活, 导致水钠潴留^[17]; (2) 激动肾血管 α_{1A} 受体, 收缩血管平滑肌, 肾血浆流量减少, 肾小球滤过率降低^[18]。肾传入交感神经对血压的主要作用是因包括肾脏在内的机械、化学感受器受到刺激后, 传入神经向中枢神经系统传递冲动, 神经垂体会释放血管加压素等调节体循环压力进而影响血压^[19]。

2 RDN 的手术方式

RDN 是指通过专门的肾动脉消融导管, 尽可能地阻断肾脏交感神经纤维与肾脏之间的联系, 一定程度上抑制 RAAS 激活, 从而达到降低血压的目的。肾交感神经呈网状分布, 主要集中于肾动脉外膜及其周围, 这为肾动脉内送入导管进行射频消融提供可能性^[20], 从肾血管内释放能量选择性破坏肾交感传入和传出神经, 从而起到降低血压的作用, 且具有比传统手术方式引起的创伤小、并发症少和恢复时间短等优势。目前经典的手术方式是: 穿刺股动脉或肾动脉, 进行肾动脉造影, 以排除畸形和/或狭窄等, 然后从肾动脉远端分叉开始, 将能量作用于血管壁上, 使用专门的消融导管沿血管壁缓慢旋转, 射频能量选择 6 ~ 8 W, 每次持续 2 min, 随后将导管向后撤离 1 ~ 2 cm, 再次环形旋转消融, 重复 4 ~ 6 次, 直至肾动脉开口处, 双侧操作方法相同^[21]。

3 RDN 的动物实验研究

Rippy 等^[22]对 7 只小猪进行 32 次单侧肾动脉消

融术, 以对侧未消融肾动脉为对照, 分别于术前、术后及术后 6 个月进行肾动脉造影, 动物安乐死后对小猪肾动脉进行病理学检查, 造影未发现有肾动脉狭窄及术后血栓形成, 病检提示肾交感神经发生神经纤维化, 纤维结缔组织取代神经束, 神经外膜和神经束膜增厚, 肾动脉中膜 10% ~ 25% 出现纤维化, 外弹力层轻度破坏, 未观察到明显平滑肌增生和炎症反应, 术后未出现肾脏、膀胱及周围组织损害。Li 等^[23]对高血压犬模型在 45 °C 或 50 °C 温控下进行肾交感神经射频消融术, 术后 2 个月行造影和病理检查, 发现治疗组犬前肢动脉血压较治疗前明显下降, 去甲肾上腺素溢出率明显降低, 造影未发现肾动脉狭窄、血栓形成或其他异常, 病检显示仅见轻微肾动脉损害, 试验证明在温控下行 RDN 至少可部分抑制动物交感神经冲动, 起到降压的作用。

4 RDN 的临床试验研究

4.1 RDN 临床研究的开端

2009 年, Krum 等^[21]报道进行了一项登记在澳大利亚和欧洲多中心队列研究, 研究招募了 50 例难治性高血压患者, 因 5 例不符合纳入标准被排除, 共计纳入 45 例难治性高血压患者, 为保证安全性, 术前、术后即刻、术后 14 ~ 30 d 及术后 6 个月均进行肾血管造影, 以发现肾动脉狭窄和血栓。术后随访期为 1 年, 分别于术后 1、3、6、9 和 12 个月测量患者诊室血压, 分别下降 14/10 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)、21/10 mm Hg、22/11 mm Hg、24/11 mm Hg 和 27/17 mm Hg, 而未经 RDN 治疗的 5 例患者在 1、3、6 和 9 个月随访时血压平均变化为 +3/-2 mm Hg、+2/+3 mm Hg、+14/+9 mm Hg 和 +26/+17 mm Hg; 肾去甲肾上腺素溢出较术前平均减少 47%, 这其中有 1 例患者发生肾动脉夹层, 经治疗后, 未留下后遗症, 由于这项研究所取得良好的结果, 并体现了较好的安全性, 为评估 RDN 长期降压效果及安全性, Krum 等不久后即扩大了试验研究, 并增加了随访时间, SYMPLICITY HTN-1 研究正式开始, 该研究入选了来自澳大利亚、美国和欧洲 19 个研究中心的 153 例难治性高血压患者, 纳入标准是收缩压 ≥ 160 mm Hg, 至少服用 3 种最佳剂量的降压药物 (包括利尿剂) 仍难以控制血压的患者。术后每 6 个月进行诊室血压测量和安全性评估, 每 12 个月报告 1 次, 2 年随访结果发现血压水平在第 1、3、6、12、18 和 24 个月分别下降 20/10 mm Hg、24/11 mm Hg、25/11 mm Hg、23/11 mm Hg、26/14 mm Hg 和 32/14 mm Hg。其中有 88 例患者完成了 36 个月随访, 发现血压平均下降 $(32 \pm 0)/(14 \pm 4)$ mm Hg, 所有患者当中有 1 例患者发生肾动脉狭窄需要支架植入, 共计发生 3 例患者死亡 (但与 RDN 无关)。因此, SYMPLICITY HTN-1 研究结果表明, RDN 是一种安全、

有效的治疗难治性高血压的手段^[24]。由于之前试验取得的良好效果,但试验设计不够完善,随后,Esler 等^[25]开展了多国、多中心、开放、前瞻性的随机对照临床试验研究,即 SYMPPLICITY HTN-2 试验。相比于 SYMPPLICITY HTN-1,该试验同时还纳入糖尿病合并高血压的患者(收缩压 ≥ 150 mm Hg)。经过为期 2 周的筛查,106 例难治性高血压患者被纳入试验,随机分为 RDN 治疗组($n=52$)与对照组($n=54$),对照组采用单纯降压药物治疗,在试验前的 6 个月患者都维持了适合他们的降压药物方案。随访 6 个月发现,治疗组血压平均下降 32/12 mm Hg,78.7% 的患者收缩压下降幅度 >10 mm Hg,对照组 35% 的患者收缩压下降幅度 >10 mm Hg,治疗组优势明显,且手术并发症少见,对患者肾功能无明显影响,即使对于慢性肾脏病 3~4 期的患者仍具有安全性。随访 12 个月发现,治疗组患者血压仍然显著低于基线值,且与术后 6 个月相比差异不具有统计学意义,说明治疗后效果能够稳定维持,治疗组与对照组相比肾小球滤过率、血肌酐值和胱抑素 C 的水平无显著差异,肾动脉 CT 扫描均无明显异常,再次证明了 RDN 治疗与单纯药物治疗对患者肾脏的影响无明显差异。随访 36 个月发现,手术组血压平均下降 34/13 mm Hg,其中 83% 的患者收缩压下降幅度 >10 mm Hg、72% 的患者收缩压下降 ≥ 20 mm Hg,回顾整个随访过程,1 年随访临床事件包括需要住院治疗的 9 例高血压事件和 3 例低血压事件,围手术期并发症包括 1 例血肿和 1 例肾动脉夹层,12~36 个月随访期间发生 5 例需要住院的高血压事件,2 例急性肾功能衰竭(与 RDN 治疗无关),以上患者均经过保守治疗后出院,还发生 2 例不明原因死亡和 1 例心脏性猝死,猝死患者被安全委员会判定为与手术无关,因此研究中认为 RDN 可使难治性高血压患者血压下降至少 3 年,并且这种获益是药物治疗不能替代的^[26-27]。

4.2 RDN 临床研究受到挑战

虽然取得了以上研究的成功,并引起了纷纷效仿,但学术界仍对其试验设计和研究结果具有一定争议。针对以上争议,2011 年由 FDA 组织的一项临床研究 SYMPPLICITY HTN-3 开始,试验设计更加严谨,引入假手术组作为对照,不仅监测患者诊室血压,更监测了患者 24 小时动态血压情况,结果发现相比于基线水平,RDN 治疗组平均血压变化 6 个月下降(14.13 ± 23.93) mm Hg,而假手术组下降(11.74 ± 25.94) mm Hg($P=0.26$);24 小时动态血压提示 RDN 治疗组动态血压变化为下降(6.75 ± 15.11) mm Hg,假手术组动态血压变化为下降(4.79 ± 17.25) mm Hg($P=0.98$),二者结果均提示对照组与治疗组比较差异无统计学意义,因此该试验没有能够证明 RDN 治疗顽固性高血压 6 个月后患者收缩压得到明显降低,结果让

人大失所望^[28]。虽然一些专家学者认为该试验的失败并不能等同于 RDN 治疗难治性高血压的失败,因为影响试验失败的因素很多,如试验设计、操作规范和器械因素等^[29]。但试验所带来的负面影响巨大,国内外开始停止相关试验,同时相关荟萃分析因受到试验设计差异性大的影响,结果很难取得一致性^[30-31]。

4.3 RDN 不能被完全否定

尽管 SYMPPLICITY HTN-3 研究结果不尽人意,但一些研究者并没有放弃继续探索。2012 年,一项将 RDN 和标准化阶梯降压治疗(steped care standardised antihypertensive treatment, SSAHT)结合治疗顽固性高血压的多中心、开放、随机对照、双盲临床研究,共计 106 例患者按照 1:1 比例随机分为 RDN 治疗组(RDN 结合 SSAHT)和对照组(单纯 SSAHT 治疗),治疗后动态监测患者血液,随访 6 个月发现治疗组动态血压平均收缩压下降 15.8 mm Hg,对照组平均下降 9.9 mm Hg,差异具有统计学意义,3 例患者发生了轻微的手术并发症(2 例腰痛,1 例轻度腹股沟血肿),研究表明 RDN 结合 SSAHT 比单纯采用 SSAHT 治疗有更好的降压效果,且可能降低远期心血管事件^[32]。2017 年欧洲心脏病学会年会公布的 SPYRAL HTN-OFF MED 研究结果再次让大家对 RDN 燃起了希望,该试验是继美敦力 SYMPPLICITY HTN-3 失败后的一项补救性研究,是一项国际多中心、单盲、随机、假手术对照的原理证明研究,目的是为了研究 RDN 到底能否降低血压,研究从 353 例志愿者中经过严格的纳入和排除标准筛选,共计纳入 80 例患者进行试验,其中试验组(RDN 治疗组)38 例,对照组(假手术组)42 例;手术后经过 3 个月的随访,试验组 24 小时动态血压变化较基线水平收缩压平均下降 5.5 mm Hg($P=0.003$),舒张压平均下降 4.8 mm Hg($P<0.001$),诊室平均收缩压下降 10.0 mm Hg($P=0.004$),舒张压平均下降 5.3 mm Hg($P=0.002$),而假手术组术后血压较基线无明显变化。该研究的亮点在于排除了降压药物的干扰,减少了假阳性结果的可能性,正如研究者所言,研究为“RDN 治疗高血压提供了生物学证据”^[33]。

5 结语

目前关于 RDN 争议的焦点是:(1)RDN 治疗人群的选择,根据目前国内外研究结果认为,选取交感神经系统整体较为兴奋的高血压患者似乎更为合适,对于部分盐敏感性高血压可能并不合适,同时要注意重视舒张压高的患者,因为舒张压高,意味着血管重构更严重,心脑血管事件发生概率更高;(2)RDN 手术操作方式的有效性问题,SYMPPLICITY HTN-3 试验中部分中心缺乏 RDN 经验,部分操作不达标可能是导致试验失败的原因之一,而且衡量操作结果有效性的手段目前比较单一,且可操作性不强,因此需要严格要求

操作规范并寻找到一种可靠且实用的方法来评判消融的效果;(3)目前高血压病因仍不清楚,现在认为交感神经兴奋是其原因之一,但单纯采用肾交感神经阻断能否真正控制人体交感神经活性尚无定论,人体其他交感神经受内外环境的刺激会不会代偿性地升高血压仍需进一步研究。

因此,需要总结经验和教训,科学设计临床研究,严格规范操作,增加随访观察时间。在安全的基础上扩大样本量,为更严谨的循证医学提供依据,同时不能放弃对基础理论研究的继续探索,病理生理机制的明确才是开展临床治疗的基础。

参考文献

- [1] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data[J]. *Lancet*, 2005, 365(9455): 217-223.
- [2] 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]. *Circulation*, 2008, 117(25): e510-e526.
- [3] Smithwick RH. Hypertensive vascular disease; results of and indications for splanchnicectomy[J]. *J Chronic Dis*, 1955, 1(5): 477-496.
- [4] White PD. Severe hypertension; study of one hundred patients with cardiovascular complications; follow-up results in fifty controls and fifty patients subjected to Smithwick's lumbodorsal sympathectomy, 1941 to 1946[J]. *J Am Med Assoc*, 1956, 160(12): 1027.
- [5] McGregor AL. Essential hypertension, a five-year follow-up of operated cases[J]. *S Afr Med J*, 1952, 26(9): 157-161.
- [6] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(9): 932-934.
- [7] 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.
- [8] Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial[J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(9): 528-535.
- [9] Bakris GL, Townsend RR, Liu M, et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(11): 1071-1078.
- [10] Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(5): 375-385.
- [11] Arimoto T, Tada H, Igarashi M, et al. High washout rate of Iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging predicts the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(12): 1297-1304.
- [12] Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome[J]. *J Hypertens*, 2007, 25(5): 909-920.
- [13] Hausberg M, Grassi G. Mechanisms of sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure: a role for chemoreflex activation? [J]. *J Hypertens*, 2007, 25(1): 47.
- [14] 朱清一, 彭文, 柴湘平, 等. 肾交感神经导管消融术治疗难治性高血压临床研究进展[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21(8): 692-695.
- [15] Barajas L, Liu L, Powers K. Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1992, 70(5): 735-749.
- [16] Esler M. The sympathetic system and hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2000, 13(6): S99-S105.
- [17] Dibona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function[J]. *Hypertension*, 2000, 36(6): 1083-1088.
- [18] Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion[J]. *Klin Wochenschr*, 1989, 67(17): 858-864.
- [19] Kannan A, Medina RI, Nagajothi N, et al. Renal sympathetic nervous system and the effects of denervation on renal arteries[J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(8): 814-823.
- [20] Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, et al. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system. [J]. *Circulation*, 2011, 123(2): 209-215.
- [21] 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.
- [22] Rippey MK, Zarins D, Barman NC, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety[J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(12): 1095-1101.
- [23] Li H, Yu H, Zeng C, et al. Renal denervation using catheter-based radiofrequency ablation with temperature control: renovascular safety profile and underlying mechanisms in a hypertensive canine model[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2015, 37(3): 207-211.
- [24] Investigators SH. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension durability of blood pressure reduction out to 24 months[J]. *Hypertension*, 2011, 57(5): 911-917.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Esler MD, Böhm 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.
- [28] Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2014, 60(1): 266-266.
- [29] 蒋雄京, 董徽. 经导管射频消融去肾交感神经术治疗难治性高血压: 现实与挑战[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(5): 418-420.
- [30] Zhang X, Wu N, Yan W, et al. The effects of renal denervation on resistant hypertension patients: a meta-analysis[J]. *Blood Press Monit*, 2016, 21(4): 206-214.
- [31] Qi XY, Cheng B, Li YL, et al. Renal denervation, adjusted drugs, or combined therapy for resistant hypertension: a meta-regression[J]. *Medicine*, 2016, 95(30): e3939.
- [32] Nagaiah K, Venkatesham A, Srinivasa RR, 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.
- [33] Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10108): 2160-2170.

收稿日期: 2018-12-15