

# 超声消融去肾交感神经术治疗高血压的研究现状

张子轩 黄晶

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

**【摘要】** 高血压是目前导致心脑血管疾病的重要危险因素之一, 去肾交感神经术作为有前景的高血压非药物治疗方法备受关注。超声能源作为继射频能源之后研究较为广泛的消融能源, 目前已展现出多种优势。现就超声消融去肾交感神经术治疗高血压的技术特征做一综述。

**【关键词】** 高血压; 去肾交感神经术; 超声消融

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.06.007

## Ultrasound Ablation of Renal Denervation for Hypertension

ZHANG Zixuan, HUANG Jing

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**【Abstract】** Hypertension is one of the important risk factors for cardiovascular and cerebrovascular diseases at present, renal denervation has attracted much attention as a promising non-pharmacological treatment for hypertension. As the widely-researched denervation energy apart from radiofrequency energy, ultrasound energy has shown a myriad of advantages. This paper summarizes the technology characteristics of ultrasonic ablation of renal denervation for the treatment of hypertension.

**【Key words】** Hypertension; Renal denervation; Ultrasound ablation

高血压是最常见的心血管慢性疾病之一, 在全球范围内的知晓率、控制率仍处于低水平。由于药物依从性差、副作用以及存在难治性高血压 (resistant hypertension, RH) 等原因, 高血压器械治疗的探索逐渐发展, 去肾交感神经术 (renal denervation, RDN) 作为一种新兴的高血压非药物治疗技术在过去 10 年日趋成熟。诸多以射频为能源的 RDN 临床试验已取得瞩目成绩, 以超声能源实施 RDN 治疗高血压的试验及临床研究也在逐步开展, 并展现出不同于射频能源的效果与特性。现就超声 RDN 在高血压治疗中的技术特征做一简要综述。

### 1 高血压与 RDN

研究发现, 交感神经系统在动脉血压调节中发挥着重要作用。肾传出交感神经和传入感觉神经呈网状包绕于肾动脉, 两种神经相互配合, 共同参与血压的调节。图 1 为肾交感神经对于血压的调控机制。肾传出交感神经支配肾血管、肾小管和近端肾小球旁器, 刺激传出神经可使肾交感神经活性及肾血管阻力增加, 肾

血流减少, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活, 肾素分泌增加, 钠和水重吸收增加, 最终导致血压升高。肾传入感觉神经通过机械和化学敏感性受体将包括离子、渗透压和局部缺血等在内的多种信号传递到中枢神经系统, 刺激传入神经可激活大脑延髓头端腹外侧区神经元, 使全身交感活性亢进, 去甲肾上腺素释放增加, 从而引起肾脏和心脏等靶器官结构和功能的改变, 导致高血压<sup>[1-3]</sup>。RDN 则是通过阻断肾交感神经来减低肾脏与全身交感活性, 从而降低血压<sup>[4]</sup>。

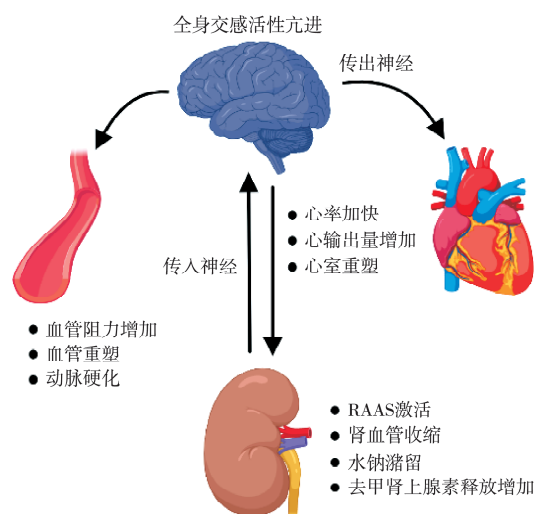
### 2 RDN 治疗高血压的临床研究波折

SYMPPLICITY-HTN1<sup>[5]</sup> 和 SYMPPLICITY-HTN2<sup>[6]</sup> 研究首次证明了射频 RDN 治疗 RH 的可行性及安全性, 然而 SYMPPLICITY-HTN3<sup>[7]</sup> 取得阴性结果使 RDN 研究几乎停滞, 后续分析其可能原因是术者操作经验不足, 患者纳入标准不规范, 消融不达标以及随访期间患者的药物依从性发生变化等<sup>[8]</sup>, 并促使后续研究的纳入人群标准、试验设计和消融策略不断改进以解决早期研究的局限性。近年来, 随着许多基于螺旋多电极和

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (81900361)

通信作者: 黄晶, E-mail: huangjing@cqmu.edu.cn

超声技术等第二代消融技术的阳性研究结果相继发表<sup>[9-11]</sup>, RDN 治疗高血压正逐渐回暖, 在 2020 年美国心脏病学会上发表并刊登于《柳叶刀》杂志上的首个经 FDA 批准的关键临床试验 SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal<sup>[12]</sup>有力地证实了 RDN 在控制未服用降压药的低风险高血压中的安全性和有效性, 该研究针对 SYMPPLICITY-HTN3 研究的主要局限性进行了改进<sup>[13]</sup>, 使 RDN 再次回到大众的视野中。



注: RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统。

图 1 肾交感神经对于血压的调控机制

### 3 超声消融系统

根据消融能量及实现去神经方式的不同, 目前至少有射频、超声、微波、冷冻及化学消融等五类消融方式。超声是一种频率 $>20\,000\text{ Hz}$ 的机械波, 其生物学效应包括机械效应、空化效应和热效应, 其中热效应是超声消融的主要机制。由于低频超声具有较强的穿透力但指向性较差, 而高频超声具有良好的方向传导性但易衰减, 因此可通过改变超声波能量输送的功率和持续时间, 实现穿透深度的高度控制<sup>[14]</sup>。超声消融器械是一种在不接触肾动脉内膜情况下, 通过血管内导管或体外声波发射器发放高频率超声波能量实现动脉外膜交感神经环状消融的器械。目前超声消融系统主要分为经导管的血管内超声消融系统和体外高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 消融系统, 前者主要包括 Paradise 系统和 TIVUS 系统, 后者主要包括 Kona 系统和 Model-JC HIFU 肿瘤治疗系统。

### 4 基于超声能源的 RDN 研究现状

#### 4.1 基于 Paradise 系统的相关研究

Paradise 系统是美国 ReCor Medical 公司研发生产的血管内超声消融器械, 其核心为 6F 消融导管探头,

内含能发出圆周高频超声波的超声换能器, 不与血管壁接触即可完成肾神经环状消融, 消融深度可达 6 mm, 并通过水循环球囊冷却血管壁以避免造成内膜损伤, 目前已更新至第二代, 优化了球囊冷却系统, 缩短了治疗时间。2012 年 Mabin 等<sup>[15]</sup>首次证实了 Paradise 系统降压的安全性和有效性。在此基础上, Stiermaier 等<sup>[16]</sup>回顾分析了 24 例 Symplicity 系统射频消融无效而行 Paradise 系统血管内超声 RDN 的患者, 结果提示超声消融术后 3 个月、6 个月血压较基线血压显著降低, 研究者分析其可能原因是超声相较于射频能源有更强的组织穿透性, 为此类患者提供了另一种治疗策略。RADIO SOUND-HTN 研究<sup>[17]</sup>是第一个经导管射频与超声消融 RDN 头对头的临床试验, 结果提示在仅对肾动脉主干消融的情况下超声消融组患者血压的降低幅度要远优于 SPYRAL 射频导管消融组, 分析显示超声消融具有比射频消融更强的消融深度 (6~7 mm vs 3~4 mm) 以及超声波导管可提供更完整的辐射环周消融。其次, 行超声主干消融即可达到 SPYRAL 导管对主支及分支消融的效果, 提示超声无需对细小分支肾动脉进行消融, 可能具有更好的远期安全性。RADIANCE 全球项目旨在为 Paradise 系统治疗高血压提供证据。RADIANCE-HTN SOLO 研究<sup>[18]</sup>是一项国际多中心、单盲、随机、假手术对照试验, 随访 6 个月的结果显示血管内超声 RDN 在不服用抗高血压药的基础上有效降低轻中度患者血压水平, 该研究将持续随访 3 年以评估该技术的远期有效性及安全性。此外, 日本和韩国的 REQUIRE 研究及欧洲的 RADIANCE-HTN TRIO 研究正在进行以探究该技术在 RH 患者中的有效性<sup>[19]</sup>。Daemen 等<sup>[20]</sup>于 2019 年发表的 ACHIVE 研究拥有迄今为止基于 Paradise 系统的最大患者队列, 研究共纳入 96 例 RH 患者, 术后 12 个月平均 24 小时动态血压 $[-7.5/-3.8\text{ mm Hg}]$  (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 及诊室血压 $(-15.0/-7.0\text{ mm Hg})$ 均较基线血压显著下降, 无手术及器械相关的死亡事件。上述研究再次证实了 Paradise 系统实施 RDN 治疗高血压的安全性及有效性。RADIANCE-II 关键试验目前已启动, 是 Paradise 系统应用于临床的第二阶段探索。

#### 4.2 基于 TIVUS 系统的相关研究

TIVUS 系统是以色列 CardioSonic 公司生产的一种采用高强度、非聚焦平面超声技术的另一种血管内超声消融系统, 与 Paradise 系统类似, 不接触内膜的情

况下即可消融分布于肾血管外膜的交感神经。探头置于腹主动脉内肾动脉开口处或下腔静脉内即可对肾动脉进行消融,不必进入肾动脉内,适用于有较短主干或分叉较早的肾动脉,也适用于植入支架后的肾动脉。Chernin 等<sup>[21]</sup>在猪模型中进行了基于 TIVUS 系统的 RDN 动物实验,研究发现 RDN 术后 30 d、45 d 及 90 d 血浆去甲肾上腺素水平较未手术组明显下降,对肾动脉行组织学检查发现,相较于 Symplicity 射频消融系统,TIVUS 系统消融的血管壁损伤更小,可消融神经深度更大,且 TIVUS 在支架植入段行消融治疗是可行的,不会损害肾动脉壁或支架,超声消融组术后未发现肾功能损害及肾血管造影异常等。该团队随后开展了基于 TIVUS 系统的第一次 RDN 临床研究<sup>[22]</sup>,试验共纳入 39 例 RH 患者,RDN 术后随访 6 个月发现平均诊室血压较前显著下降( $-30.6/-14.1$  mm Hg),术后未发生手术相关的严重不良事件,具有良好的安全性。上述研究表明,在治疗 RH 时,基于导管的 RDN 结合非球囊阻塞超声系统具有良好的安全性及有效性,但需随机盲法试验来进一步证实。

#### 4.3 基于 Kona 系统的相关研究

Kona 系统是美国 Kona Medical 公司研发的一种体外超声消融系统,于体外应用 HIFU 能量对包绕于肾动脉的交感神经进行圆周环形消融,最大特点是非侵入性,解决了许多经导管射频消融的局限性,包括射频能量无法均匀地沉积在神经中以致神经消融不完全,其次射频能量高度集中于导管尖端,使内皮和周围组织损伤更严重,最后经导管射频消融存在 X 射线、造影剂损害等潜在风险。该系统借助多普勒血流显像对肾动脉及相关结构进行实时定位,通过使用相控阵超声换能器,在保证聚焦治疗能量深度的同时,实现边定位边治疗<sup>[23]</sup>。最初的动物实验证实体外 HIFU 可实现对距肾动脉管腔 1 cm 内肾交感神经的完全消融<sup>[23]</sup>,基于此,首次理论验证研究 WAVE I-III<sup>[24]</sup>对 69 例重度 RH 患者行肾交感神经体外超声消融,术后 6 个月随访发现诊室血压明显下降,与手术相关的主要不良事件是背痛,但可在 72 h 内缓解,初步证实了 Kona 系统实施 RDN 治疗 RH 的安全性和有效性。然而,目前最新临床研究 WAVE IV<sup>[25]</sup>却取得阴性结果,研究者认为大动脉过度硬化、基线血压稳定性判定标准不够严格和无法即时判断消融效果是结果阴性的主要原因。HIFU 已广泛用于治疗良恶性肿瘤,基于上述动物实验及临床试验<sup>[23-24]</sup>,将 HIFU 应用于 RDN 在原

理和技术上是可行的,但鉴于体外超声能量传播路径相较于血管内消融明显增长,如何精确判定聚焦超声能量稳定到达消融靶点尤为重要;其次,目前研究几乎均采用“黑箱”消融策略,如何寻找精准血压敏感性消融靶点仍在探索;最后,同血管内导管消融,HIFU 消融同样无法判断消融的即时效果。因此在后续的体外超声 RDN 试验中,优化纳入人群标准、严谨的试验设计以及系统设备改进、优化操作、实现精准靶向消融和即时消融效果判定等是进一步实现 RDN 无创化的关键因素。

#### 4.4 基于 Model-JC HIFU 肿瘤治疗系统的相关研究

Model-JC HIFU 肿瘤治疗系统是经欧盟认证的中国重庆海夫科技有限公司生产的一种体外 HIFU 治疗系统,该系统的聚焦超声束由制作精良的球曲面超声换能器产生,其声功率范围为 33~550 W,聚焦声强为 467~7 785 W/cm<sup>2</sup>,定位探针与超声换能器同轴对齐以定位目标组织,可实现焦点位置的精准调控,同步实现定位与消融<sup>[26]</sup>。陈姝蓓等<sup>[27]</sup>应用该系统对犬进行 RDN,将 12 只犬随机分组,在多普勒血流显像监控下分别以不同声功率对双侧肾动脉近段、中段和肾门段交感神经进行消融,术后解剖发现声功率为 250 W 时肾交感神经束出现明显坏死,且消融区域仅局限在肾动脉外膜的交感神经束,动脉内膜无明显损伤。在此基础上,Wang 等<sup>[26]</sup>采用 Model-JC200 HIFU 肿瘤治疗仪以声功率 250 W 对正常血压犬模型行 RDN,术后 28 d 观测到犬血压和去甲肾上腺素均明显降低,首次证实无创超声治疗 RH 成为可能。该团队 Rong 等<sup>[28]</sup>随后应用该系统对 10 例 RH 患者进行了体外超声消融治疗,结果显示术后 1、3 和 6 个月的 24 小时动态血压均明显下降,试验过程中仅有部分患者轻微皮肤损伤,无严重手术相关并发症。与 WAVE IV 研究<sup>[25]</sup>的阴性结果不同,该研究成功实现了 HIFU 体外 RDN,反映出体外超声 RDN 消融治疗在实施复杂性、器械选择、技术操作和操作人员经验上仍需改善。

#### 5 基于超声的消融靶点探索

目前 RDN 所面临的关键问题之一是缺乏明确的消融靶标及疗效达成验证,以往的临床研究几乎均采用盲目的、激进的消融策略,精准标测交感神经位置 and 实现靶向消融仍在积极探索之中。已有相关研究<sup>[29-30]</sup>应用电刺激肾动脉寻找消融靶点并取得一定效果,但也存在刺激血管壁是否会引起血压波动和血管壁是否损伤等局限。为此,郑小宇<sup>[31]</sup>研发了无创双频聚焦超声系统,以比格犬作为实验动物,利用差频模

式刺激肾动脉周围神经,以收缩压升高至少 5 mm Hg 作为阳性刺激点,结合同频产生的高强度消融能量消融此阳性位点,再用差频模式刺激此阳性位点直至血压不再上升视为彻底消融,通过这种刺激-消融-再刺激的治疗方式可显著降低犬血压,为 RDN 治疗高血压提供了新的诊疗一体化方法。

## 6 超声消融 RDN 的优势与不足

RDN 治疗高血压仍方兴未艾,超声是仅次于射频被用于 RDN 较多研究的热消融能源,通过对不同超声消融系统技术特征的分析,目前超声消融已展现出多种优势:(1)超声波具有更强的组织穿透力,可消融深度更大;(2)超声消融为辐射环周消融,有效避免消融位点不足;(3)超声波作为机械波,声能可较好地沉积于神经组织中,更易达到消融效应;(4)不接触肾动脉内膜即可完成对动脉外膜神经的消融,血管损伤更小,相应的术后肾动脉狭窄风险可能更小;(5)超声具有

诊断、成像和治疗的综合特点,可实现更为有效的消融策略;(6)由于超声波的物理特性,体外 HIFU 消融可实现非侵入性治疗,对患者的潜在损伤更小;(7)可在标准的临床环境中进行手术,无需使用介入及透视设备,避免了射线及造影剂损害。鉴于研究的广泛性不及射频消融,超声消融同样有不足之处:(1)既往多选用多普勒血流显像作为 HIFU 消融的监控手段,但因超声分辨率有限,受肋骨遮挡及肥胖等因素影响,肾动脉无法完整显示,增加了术中定位难度;(2)超声导管消融技术水平要求更高,体外 HIFU 消融器械设备和技术操作更为复杂,实施难度更大;(3)同其他消融方式,超声消融 RDN 同样缺乏明确的消融靶点及消融成功判定标准,仍需开展后续临床试验;(4)超声消融具有空化效应、非靶器官及周围组织损伤、皮肤损伤等不足,但发生风险相对较低,并且可通过设备优化和技术培训予以避免。各超声消融系统的优缺点见表 1。

表 1 各超声消融系统的优缺点

超声消融系统	器械类型	优点	缺点
Paradise 系统	血管内超声消融器械	(1)不与血管内膜接触即可完成 360°环周消融,消融深度可达 6~7 mm,消融范围更为全面;	(1)有创性,存在基于导管的潜在手术风险; (2)超声对于硬化动脉穿透性较低,可能影响消融效果; (3)缺乏明确的消融靶点; (4)无法判断消融的即时效果。
		(2)水循环球囊冷却血管壁可避免内膜损伤。	
		(1)超声探头以非接触的方式将消融热量远距离导入血管外膜而不损伤内膜;	
TIVUS 系统		(2)平面声束的声衰减率较低,消融深度可达 7 mm; (3)探头置于腹主动脉内肾动脉开口处或下腔静脉内就可对肾动脉进行消融,不必进入肾动脉内,适用于有较短主干或分叉较早的肾动脉,也适用于植入支架后的肾动脉。	
Kona 系统	体外 HIFU 消融器械	(1)非侵入性,消除了基于导管的手术风险;	(1)多普勒血流显像作为 HIFU 消融的监控手段,因超声分辨率有限,肥胖及肋骨遮挡等因素增加了术中定位难度; (2)皮肤损伤; (3)缺乏明确的消融靶点; (4)无法判断消融的即时效果。
		(2)降低了动脉内膜的损伤风险;	
		(3)利用多普勒血流显像实时定位,同步实现定位与消融;	
Model-JC HIFU 肿瘤治疗系统		(4)无需外科手术室及介入室,临床应用环境更广; (5)无需使用介入及透视设备,避免了射线及造影剂损害。	

## 7 RDN 存在的问题及展望

RDN 治疗高血压的有效性基本明确,入选人群也从初期的 RH 患者过度到一般高血压患者,但仍有许多问题亟待解决,主要包括适宜患者如何选择,最佳消融策略的制定以及即时消融效果的判定等。鉴于广泛临床研究取得的降压效果较为参差,需要思考:(1)RH 是否为 RDN 的最佳获益目标人群;(2)高血压病因复杂,目前认为交感神经过度激活为其原因之一,但交感神经过度活性在高血压中是否起主导作用仍无定论;(3)RDN 后血压降低幅度是否改善远期心血管

发病率及死亡率;(4)单纯阻断交感神经是否可降低全身交感活性仍不十分明确;(5)鲜有肾区交感神经对于高血压调控机制的基础研究,以后的研究可能更需深入到肾区交感神经、副交感神经和迷走神经等的功能作用中,而不是一味地完全阻断,若能实现对肾区交感神经的精准调控,其很可能会是未来高血压治疗中的里程碑。总之,RDN 作为治疗高血压的一项新技术,其真正应用于临床仍步履艰难,但随着基础理论的进展、技术和理念的更新、微创到无创的突破,相信其未来可期。

## 参考文献

- [1] Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, et al. Resistant hypertension: mechanisms and treatment[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(7):56.
- [2] Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients[J]. *Heart*, 2019, 105(2):98-105.
- [3] Tan K, Lai Y, Chen W, et al. Selective renal denervation guided by renal nerve stimulation: mapping renal nerves for unmet clinical needs [J]. *J Hum Hypertens*, 2019, 33(10):716-724.
- [4] Linz D, Hohl M, Elliott AD, et al. Modulation of renal sympathetic innervation: recent insights beyond blood pressure control [J]. *Clin Auton Res*, 2018, 28(4):375-384.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10137):2346-2355.
- [11] Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10137):2335-2345.
- [12] Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10234):1444-1451.
- [13] de Maria GL. Will the SPYRAL-OFF MED pivotal trial switch our interest in renal denervation back on? [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(11):e140-e142.
- [14] 勾白冰, 黄晶. 射频与超声能源在肾交感神经消融的对比研究 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(1):20-23.
- [15] Mabin T, Sapoval M, Cabane V, et al. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension [J]. *EuroIntervention*, 2012, 8(1):57-61.
- [16] Stiermaier T, Okon T, Fengler K, et al. Endovascular ultrasound for renal sympathetic denervation in patients with therapy-resistant hypertension not responding to radiofrequency renal sympathetic denervation [J]. *EuroIntervention*, 2016, 12(2):e282-e289.
- [17] Fengler K, Rommel KP, Blazek S, et al. A three-arm randomized trial of different renal denervation devices and techniques in patients with resistant hypertension (RADIO SOUND-HTN) [J]. *Circulation*, 2019, 139(5):590-600.
- [18] Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Six-month results of treatment-blinded medication titration for hypertension control following randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO trial [J]. *Circulation*, 2019, 139(22):2542-2553.
- [19] Mauri L, Kario K, Basile J, et al. A multinational clinical approach to assessing the effectiveness of catheter-based ultrasound renal denervation: the RADIANCE-HTN and REQUIRE clinical study designs [J]. *Am Heart J*, 2018, 195:115-129.
- [20] Daemen J, Mahfoud F, Kuck KH, et al. Safety and efficacy of endovascular ultrasound renal denervation in resistant hypertension: 12-month results from the ACHIEVE study [J]. *J Hypertens*, 2019, 37(9):1906-1912.
- [21] Chernin G, Szwarcfiter I, Bausback Y, et al. Renal sympathetic denervation system via intraluminal ultrasonic ablation: therapeutic intravascular ultrasound design and preclinical evaluation [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(5):740-748.
- [22] Chernin G, Szwarcfiter I, Scheinert D, et al. First-in-man experience with a novel catheter-based renal denervation system of ultrasonic ablation in patients with resistant hypertension [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29(8):1158-1166.
- [23] Schmieder RE, Ott C, Bramlage P. Non-invasive renal denervation: update on external ultrasound approaches [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(6):48.
- [24] Neuzil P, Ormiston J, Brinton TJ, et al. Externally delivered focused ultrasound for renal denervation [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(12):1292-1299.
- [25] Schmieder RE, Ott C, Toennes SW, et al. Phase II randomized sham-controlled study of renal denervation for individuals with uncontrolled hypertension-WAVE IV [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(3):680-689.
- [26] Wang Q, Guo R, Rong S, et al. Noninvasive renal sympathetic denervation by extracorporeal high-intensity focused ultrasound in a pre-clinical canine model [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(21):2185-2192.
- [27] 陈妹蓓, 高大中, 容顺康, 等. 高强度聚焦超声体外消融犬肾交感神经 [J]. *中国医学影像技术*, 2013, 29(6):867-870.
- [28] Rong S, Zhu H, Liu D, et al. Noninvasive renal denervation for resistant hypertension using high-intensity focused ultrasound [J]. *Hypertension*, 2015, 66(4):e22-e25.
- [29] de Jong MR, Hoogerwaard AF, Adiyaman A, et al. Renal nerve stimulation identifies aorticorenal innervation and prevents inadvertent ablation of vagal nerves during renal denervation [J]. *Blood Press*, 2018, 27(5):271-279.
- [30] Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsioufis P, et al. ConfidenHT™ system for diagnostic mapping of renal nerves [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(6):49.
- [31] 郑小宇. 无创双频聚焦超声介导肾去交感化的实验研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.

收稿日期: 2020-11-04