

• 述评 •

肾动脉与高血压

李建平 李昱熙

(北京大学第一医院心内科, 北京 100034)



李建平,男,现任北京大学第一医院副院长,心血管疾病研究所所长,主任医师、教授、博士研究生导师。血管稳态与重构全国重点实验室副主任,国家卫生健康委员会心血管分子生物学与调节肽重点实验室(北京大学)副主任,北京大学医学部血管健康研究中心副主任。现担任中华医学会心血管病学分会委员,中国医师协会心血管内科医师分会常务委员/高血压学组组长,中国医疗保健国际交流促进会常务理事和心血管健康医学分会主任委员,北京医师协会心内科专科医师分会副会长等学术任职。二十多年来一直从事冠心病介入治疗,开展高血压、冠心病等动脉粥样硬化疾病的相关临床和基础研究。尤其在 H 型高血压与脑卒中一级预防、无创冠状动脉功能学评估、空气污染中细颗粒物与早期动脉粥样硬化机制研究等方面结合中国人群特点开展研究,创新理论和实践,实现产业转化,做出突出贡献。先后主持国家重点研发计划项目 1 项、国家科技支撑计划子课题 1 项和国家自然科学基金项目 3 项,主持首都卫生发展科研专项、北京市科技计划等省部级课题 5 项,以及北京大学医学部-密西根大学医学院转化与临床

医学联合研究所项目 2 项,在 *Circ Res*、*Cardiovasc Res*、*Arterioscler Thromb Vasc Biol*、*Am J Clin Nutr* 和 *Stroke* 等国际学术期刊发表 SCI 文章 237 篇,发表中文文章 128 篇;获国家科学技术进步奖二等奖 1 项,省部级奖励一等奖 3 项,省部级奖励二等奖 1 项等。

【摘要】 针对肾动脉与高血压的研究已有近百年历史。在肾血管性高血压领域,既往多项随机对照研究提示介入治疗并未在药物治疗基础上给患者提供进一步获益,但功能学评估及新型影像学方法有望进行更精准的患者筛选与个体化治疗评估。围绕肾动脉开展的去肾神经术这一新技术在经历了一波三折的循证研究历程后,即将进入中国临床应用。全面回顾以往研究、客观正确认识新技术的两面性,是其良性发展的有力保证。不仅如此,更多新的高血压介入诊疗技术仍在研究,围绕肾动脉的相关新技术仍将在高血压的精准诊断和治疗中发挥不可替代的作用,并造福广大患者。

【关键词】 肾动脉;高血压;肾动脉狭窄;去肾神经术;高血压介入

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.03.001

Renal Artery and Hypertension

LI Jianping, LI Yuxi

(Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】 The research on the renal artery and hypertension has a history of nearly a century. In the field of renal vascular hypertension, previous randomized controlled studies have suggested that interventional treatments may not provide additional benefits to patients compared to medication alone. However, hemodynamic assessment and novel imaging technique may offer potential for more precise patient selection and individualized treatment evaluation. The emergence of renal denervation (RDN) as a new technology in the treatment of hypertension through renal artery, after a tumultuous journey of evidence-based research, is now poised to enter clinical practice in China. A comprehensive review of past research and an objective understanding of the dual nature of new technologies are essential to ensure the benign development of RDN. Furthermore, ongoing research is exploring additional new hypertension intervention and treatment technologies. These advancements centered around renal arteries are expected to play an irreplaceable role in the precise diagnosis and treatment of hypertension, ultimately benefiting a wide range of patients.

【Keywords】 Renal artery; Hypertension; Renal artery stenosis; Renal denervation; Hypertension intervention

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费资助(北京大学第一医院高质量临床研究专项)(2022CR77);中央高水平医院临床科研业务费资助(北京大学第一医院科技成果转化引导基金项目)(2022CX07)

通信作者: 李建平, E-mail: lijianping03455@pkufh.com

1934 年 Goldblatt 等^[1]首次通过实验证实阻断狗的肾动脉可导致高血压,此后一系列研究^[2-3]最终发现肾素-血管紧张素系统,并由此开启高血压发病机制与治疗的新篇章。回顾历史,近百年来人类对于肾动脉与高血压的研究从未停止,本期刊载的五篇主题综述文章与一篇论著,均是围绕肾动脉与高血压这一主题,就肾血管性高血压、经皮去肾神经术 (renal denervation, RDN) 及高血压介入治疗所面临的新问题、新技术展开讨论,从临床实际应用出发,反映了当下高血压领域的诊疗热点与肾动脉在高血压评估、治疗中的重要意义。

首先,围绕肾血管性高血压——这一继发性高血压中最重要的病因之一,在 1978 年 Gruntzig 等^[4]就报道了全球首例肾动脉狭窄介入治疗,并提供了术后血压及肾功能改善的数据。但回顾过去多项随机对照研究^[5-8],均得出在药物治疗基础上,针对动脉粥样硬化性肾动脉狭窄的介入治疗并未带来额外获益,引发广泛争议。以 2014 年发表在 *N Engl J Med* 上的 CORAL 研究^[8]为代表,即便是迄今为止样本量最大、设计最科学的随机对照研究,仍存在因中途修改入选排除标准导致最终平均肾动脉狭窄程度 < 70%、大量重度狭窄受试者撤回知情同意书等问题,均导致了研究的选择偏倚。但上述研究带来的实际影响,却使部分原本可能从介入治疗中获益的肾动脉狭窄患者错过最佳治疗机会,不仅如此,纵观全球各国指南,并未明确统一肾动脉狭窄介入治疗指征。因此,美国心脏协会近期发表的针对肾动脉血运重建的科学声明^[9],将重点放在如何选择合适患者、在恰当时机开展规范的介入治疗上。如何将介入治疗中获益的肾血管性高血压患者筛选出来,针对肾动脉狭窄的功能学与影像学评价,尤其是新技术、新方法的应用,有望基于中国人自己的研究给未来精准的诊疗指明方向。

动脉粥样硬化性肾动脉狭窄与慢性冠脉综合征的介入治疗有着诸多类似特点,此前,慢性冠脉综合征介入治疗的标准均是基于冠状动脉造影,但随着 COURAGE^[10]、BARI 2D^[11]、ORBITA^[12]、ISCHEMIA^[13]等一系列研究的开展,解剖狭窄不等于功能缺血的理念在心内科医生中已深入人心,最新的 ORBITA 2 研究^[14]发表后,也说明介入治疗作为一项技术,并不能“一刀切”,如何将这一技术应用于适合的患者才是关键。随着 DEFER 系列研究^[15]与 FAME 系列研究^[16-18],再到 FAVOR 系列研究^[19],基于压力导丝与基于造影影像结合人工智能的冠状动脉功能学评估已积累大量循证医学证据,造福了广大患者。能否将这一理念用于肾动脉狭窄,此前的多项小样本研究已

为研究者们提供了宝贵借鉴。与冠状动脉相比,对于能同时导致高血压与肾脏病的肾动脉狭窄,功能学评价可能对合适的患者选择更有意义。若能将无需对比剂的磁共振成像等影像新技术结合,将进一步为合并肾功能不全的患者带来裨益。

其次,2024 年极可能是高血压治疗、尤其是 RDN 非常重要的一年。虽然利用消除肾交感神经治疗高血压并非新技术,在 20 世纪初期就有医生利用外科交感神经节切除术治疗难治性高血压和高血压危象,但 RDN 微创安全的显著优势,以及经历多年探索,尤其在临床研究方法学革新后,基于假手术对照的临床证据^[20-26],使得美国食品药品监督管理局陆续审批通过两款 RDN 新器械,多款国产器械亦已在国内完成上市前研究,这一通过微创介入方式治疗高血压的新技术有望在今年广泛应用于中国临床。面对新技术,如何正确认识其价值与局限性,尤其是正确进行适宜患者的筛选与评估,将是中国广大临床医生马上面临的挑战。在新技术积极推广的前期,全面回顾以往研究、客观正确认识新技术的两面性,是这一具有广阔前景与价值的治疗新技术良性发展的有力保证。此外, RDN 还可能存在高血压以外的效应,诸如对心律失常^[27]、心力衰竭^[28] (尤其是射血分数保留的心力衰竭^[29])、慢性肾脏病^[30]等的治疗,也已成为当下的研究热点与未来方向。

再者,高血压作为心血管疾病的最主要风险因素之一,虽然在药物治疗上已有了多年积累,但目前仍面临达标率低、依从性差等难题,而且继发性高血压的规范筛查、诊治与治疗也存在巨大挑战,因此围绕肾动脉而产生的高血压介入这一新兴亚专科,亦有着广阔发展空间。虽然多项技术^[31-32]尚处动物实验等早期阶段,但方兴未艾的基础研究预示着这将是下一个十年高血压领域的重要方向。不仅如此,随着可穿戴设备、信息技术、人工智能等的飞速发展,将为未来高血压临床研究与实践的开展开辟更为广阔的空间。

综上所述,围绕肾动脉与高血压的研究不会画上句号,虽已历经百年历史,仍将在未来肾血管性高血压、RDN、高血压介入诊疗等方面更进一步,围绕肾动脉,心内科、肾内科、影像科等各专科的紧密协同,医学、信息技术、人工智能、工学等多学科的交叉合作,将在高血压的精准诊断和治疗中发挥不可替代的作用,亦拥有巨大的发展潜力与前景。

参考文献

- [1] Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, et al. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia [J]. *J Exp Med*, 1934, 59 (3): 347-379.

- [2] Solandt DY, Nassim R, Cowan CR. Hypertensive effect of blood from hypertensive dogs[J]. *Lancet*, 1940, 235(6089): 873-874.
- [3] Basso N, Terragno NA. History about the discovery of the renin-angiotensin system[J]. *Hypertension*, 2001, 38(6): 1246-1249.
- [4] Grüntzig A, Kuhlmann U, Vetter W, et al. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal-artery stenosis[J]. *Lancet Lond Engl*, 1978, 1(8068): 801-802.
- [5] van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(14): 1007-1014.
- [6] Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(12): 840-848, W150-W151.
- [7] ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(20): 1953-1962.
- [8] Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(1): 13-22.
- [9] Bhalla V, Textor SC, Beckman JA, et al. Revascularization for renovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Hypertension*, 2022, 79(8): e128-e143.
- [10] Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(15): 1503-1516.
- [11] BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(24): 2503-2515.
- [12] Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10115): 31-40.
- [13] Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(15): 1395-1407.
- [14] Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, et al. A placebo-controlled trial of percutaneous coronary intervention for stable angina[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(25): 2319-2330.
- [15] Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45): 3182-3188.
- [16] Tonino PA, de Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(3): 213-224.
- [17] de Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(11): 991-1001.
- [18] Fearon WF, Zimmermann FM, de Bruyne B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(2): 128-137.
- [19] Xu B, Tu S, Song L, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10317): 2149-2159.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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: 1393-1401.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10293): 2476-2486.
- [27] Nawar K, Mohammad A, Johns EJ, et al. Renal denervation for atrial fibrillation: a comprehensive updated systematic review and meta-analysis[J]. *J Hum Hypertens*, 2022, 36(10): 887-897.
- [28] Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. Effects of catheter-based renal denervation on heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(1): 29-36.
- [29] Kresoja KP, Rommel KP, Fengler K, et al. Renal sympathetic denervation in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(3): e007421.
- [30] Rey-García J, Townsend RR. Renal denervation: a review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 80(4): 527-535.
- [31] Wallbach M, Born E, Kampfer D, et al. Long-term effects of baroreflex activation therapy: 2-year follow-up data of the BAT Neo system[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(4): 513-522.
- [32] van Kleef MEAM, Devireddy CM, van der Heyden J, et al. Treatment of resistant hypertension with endovascular baroreflex amplification: 3-year results from the CALM-FIM study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2022, 15(3): 321-332.

收稿日期: 2024-01-29