

## 经皮去肾神经术:最新证据与患者筛选

李悦 卢成志

(天津市第一中心医院心内科,天津 300000)

**【摘要】** 尽管有许多药物和非药物治疗可降低血压,但难治性高血压仍是一个重要的健康问题。经皮去肾神经术(RDN)已成为有发展前景、临床证据最多的用于改善血压、提高血压控制率的器械治疗方法。现总结目前 RDN 治疗高血压的机制,同时总结关于 RDN 的多项随机假手术对照的临床研究和优化患者选择。

**【关键词】** 高血压;交感神经系统;去肾神经术

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.03.005

## Percutaneous Renal Denervation: Latest Evidence and Patient Selection

LI Yue, LU Chengzhi

(Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300000, China)

**【Abstract】** Despite the existence of numerous pharmacological and non-pharmacological interventions for lowering blood pressure, refractory hypertension persists as a significant health concern. Renal denervation (RDN) has become a promising and clinically proven instrument therapy method for improving blood pressure and increasing blood pressure control. This review summarizes the current understanding of the mechanisms behind RDN in treating hypertension and provides an overview of several randomized sham-controlled clinical studies on RDN, as well as optimization of patient selection.

**【Keywords】** Hypertension; Sympathetic nervous system; Renal denervation

多年来,交感神经系统与心血管疾病之间的关系早已为人所知,相关研究<sup>[1-3]</sup>探讨了交感神经系统活性增加与难治性高血压之间的联系。2009 年经皮去肾神经术(renal denervation, RDN)在安全性和有效性方面获得了极大的关注。1 年后,非盲随机对照试验 Symplicity HTN-2 研究<sup>[4]</sup>证实了 RDN 治疗方法的长期有效性和安全性。此后,RDN 以快速的速度实施,欧洲在不到 4 年的时间内进行了 2 万次手术<sup>[5]</sup>。然而,也有学者<sup>[6-8]</sup>提出了关于降压效果的持久性、正确的患者选择、RDN 的形态和生理效应问题。故需更大规模的双盲研究来确认最初的观察结果。Symplicity HTN-3 研究<sup>[9]</sup>满足了这一需求,它是一项前瞻性、随机(2:1)假手术对照的单盲研究,但该研究显示 RDN 组和假手术组的降压效果均显著。因此,部分学者质疑 RDN 治疗是否真的有效,是否需进一步开展相关临床研究。

### 1 肾交感神经解剖、肾交感神经去神经化病理生理和历史背景

#### 1.1 肾交感神经的解剖学

肾脏的交感神经支配由双神经元通路组成。第 1 个神经元的细胞体位于脊髓的中间外侧细胞柱(T1-

L2)。该节前神经元投射到椎旁(即在交感神经链中)或椎前(即腹腔、肠系膜上或主动脉-肾)神经节,即第 2 个(节后)神经元上的突触。节后神经元沿着肾脉管系统行至肾。

#### 1.2 肾交感神经去神经化的病理生理

肾交感神经,包括传入和传出神经,对于高血压的发生非常重要。肾交感神经激活时去甲肾上腺素释放增加,去甲肾上腺素作用于肾血管平滑肌  $\alpha$ -1a 受体可减少肾血流量,作用于肾小管基底膜  $\alpha$ -1b 受体可增加肾小管对钠的重吸收和抗利尿作用,在入球小动脉旁颗粒细胞上  $\beta_1$  肾上腺素受体促进肾素的分泌,从而在肾血流、肾小管对水钠重吸收以及肾素释放等过程中发挥重要的调节作用。RDN 的生理背景基于交感神经激活引起的肾脏血管阻力增加、肾素释放和肾小管钠重吸收,这些都存在于高血压患者中<sup>[10-12]</sup>。多项动物模型研究<sup>[1-2]</sup>表明,RDN 可显著降低血压和高血压性靶器官损伤,这是测试 RDN 潜在效果的关键论据之一。

#### 1.3 肾交感神经去神经化的历史背景

1924 年,Papin 和 Ambard<sup>[13]</sup>在人体身上进行了第

1 例外科去肾神经术,以缓解肾源性的顽固性疼痛。其后 Adson 等<sup>[14]</sup>进行了第 1 例针对恶性高血压的交感神经切除术。去肾神经术的手术方法称为 Smithwick 手术,是切断胸交感神经节和腰交感神经节。该手术通过增加尿钠排泄、利尿以及减少肾素释放而导致血压大幅降低<sup>[8]</sup>。然而,由于直立性低血压、肠道和尿路症状以及勃起功能障碍等并发症高发,随着 20 世纪 50 年代抗高血压药治疗的引入,外科手术方法被弃用。

## 2 肾交感神经去神经化手术方法

目前有 3 种经皮途径进入肾动脉,分别是使用射频消融、超声波或通过肾动脉壁注射神经毒素到肾血管周围空间。射频消融利用导管定位电极(目前通常为 4 个,间隔约 6 mm,呈螺旋状排列),通过中频交流产生热量,肾动脉壁能耐受该热量,但该热量对肾动脉周围的神经有毒性作用,该能量场范围距离肾动脉管腔最远为 7 mm。超声波方法是通过传递一系列通常安装在导管上的超声发射源(通常也是 4 个),提供超声能量来消融肾神经;导管位于肾动脉内,并以集成的低压、充满盐水的冷球囊为中心以实现环向消融。第 3 种方法引入了一种较小的导管,嵌入 3 个微小的同心放置的微针,当导管正确定位时,微针伸出,穿透肾动脉壁进入血管周围空间,通过 3 根微针同时注入少量神经毒素液体(通常为总计 0.6 mL 的无水乙醇)。

## 3 肾交感神经去神经化的临床研究证据

首次应用于患有高血压的人群时,通常是在使用了 5 种或更多抗高血压药的情况下,诊室测得的收缩压(systolic blood pressure, SBP)仍 > 160 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)。在进行 RDN 约 6 个月后血压下降 25 ~ 30 mm Hg。早期的试验未采用安慰剂对照,并依赖于诊室测得的血压<sup>[4,15]</sup>。

Symlicity HTN-3 研究<sup>[9]</sup>是一项前瞻性、单盲、多中心、假手术对照的临床随机试验。美国 88 个中心共 535 例难治性高血压患者(SBP > 160 mm Hg 和 24 小时动态 SBP > 135 mm Hg)被随机按照 2 : 1 分为 RDN 组和假手术组。6 个月后, RDN 组平均 SBP 降低 14.13 mm Hg,假手术组平均 SBP 降低 11.74 mm Hg ( $P = 0.26$ ),两组无统计学差异。24 小时动态 SBP 改变同样无统计学差异( $P = 0.98$ , RDN 组平均减少 6.75 mm Hg,假手术组平均减少 4.79 mm Hg)。分析 Symlicity HTN-3 研究阴性结果原因:(1)约 40% 的患者在 HTN-3 试验期间改变了用药,药物依从性不佳。(2)HTN-3 研究仅对肾动脉主支进行了消融,肾神经通常起源于主动脉,延伸至肾脏分支,其位置分布不

均,近端离管腔更远,远端离管腔更近。且通过临床前动物试验 IVY 研究表明,与只消融肾动脉主支相比,同时消融主支和分支在统计学上消融效果更好。(3)HTN-3 研究中使用的 Flex 导管为单电极射频消融导管,单电极消融导管无法保证 4 个象限中交感神经的消融。2022 年美国经导管心血管治疗学大会公布的 Symlicity HTN-3 研究的 3 年随访数据中,入组 535 例高血压患者,其中 364 例患者接受 RDN,171 例患者接受假手术, RDN 组诊室 SBP 降低 26.4 mm Hg,假手术组诊室 SBP 降低 5.7 mm Hg ( $P < 0.001$ ), RDN 组 24 小时动态 SBP 降低 15.6 mm Hg,假手术组 24 小时动态 SBP 降低 0.3 mm Hg ( $P < 0.001$ )。RDN 可实现安全且持久的降压效果。

SPYRAL HTN-OFF MED Pilot 研究<sup>[16]</sup>是一项多中心、国际化、单盲、随机化、假手术对照、概念验证试验。在排除了单纯收缩期高血压患者的基础上,该研究纳入 80 例未接受口服抗高血压药治疗或已停用抗高血压药足够长时间的高血压患者。其中 RDN 组纳入 38 例,假手术组纳入 42 例。治疗 3 个月后, RDN 组患者诊室 SBP 和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)分别降低了 10.0 mm Hg 和 5.3 mm Hg,而假手术组分别降低了 2.3 mm Hg 和 0.3 mm Hg。24 小时动态血压方面, RDN 组患者 SBP 和 DBP 分别降低了 5.5 mm Hg 和 4.8 mm Hg,假手术组则分别降低了 0.5 mm Hg 和 0.4 mm Hg。与 Symlicity HTN-3 研究相比, SPYRAL HTN OFF-MED Pilot 研究<sup>[16]</sup>在以下 4 个方面有所改进:(1)消融器械的改进,此次试验采用的 SPYRAL 导管具有螺旋状的四电极空间分布设计,在自膨胀以后能环肾动脉消融 1 周,包括完整的 4 个象限,从而在空间上保证了消融交感神经的完整性,防止产生消融地理缺失。(2)消融方法的改进,此次试验对所有可及的肾动脉主干以及分支和附属血管(直径 3 ~ 8 mm)进行消融,更大程度上阻断了交感神经活性,降低肾脏中去甲肾上腺素浓度。(3)排除抗高血压药干扰,本次试验在主要终点的随访期内(术后 3 个月)不服用任何抗高血压药,排除了抗高血压药的干扰,确切体现 RDN 的降压效果。(4)消融仪的改进,通过独特的设计可使消融过程中所有位点消融参数的变化均得到监测,以提高消融的安全性和有效性,从而使手术操作标准化、客观化。

SPYRAL HTN-ON MED Pilot 研究<sup>[17]</sup>采用多电极消融导管,纳入服用 1 ~ 3 种抗高血压药后血压仍未得到控制的患者(150 mm Hg ≤ 诊室 SBP < 180 mm Hg, DBP ≥ 90 mm Hg, 140 mm Hg ≤ 24 小时平均 SBP < 170 mm Hg),符合入组标准的患者( $n = 80$ )随机分为

RDN 组( $n=38$ )和假手术组( $n=42$ )。该研究显示随访 6 个月时,RDN 组 24 小时平均 SBP 下降 9.0 mm Hg,平均 DBP 下降 6.0 mm Hg,诊室 SBP 下降 9.4 mm Hg,诊室 DBP 下降 5.2 mm Hg;而假手术组 24 小时平均 SBP 下降 1.6 mm Hg,平均 DBP 下降 1.9 mm Hg,诊室 SBP 下降 2.6 mm Hg,诊室 DBP 下降 1.7 mm Hg。该研究还显示,在 3~6 个月的随访期间,随着时间推移血压下降程度逐渐增加,昼夜血压均有明显下降。SPYRAL HTN-ON MED 与 Symplicity HTN-3 两项研究试验结果不同的原因是多方面的:(1) SPYRAL HTN-ON MED 研究对受试者筛选较为严格,最大特点是固定了受试者抗高血压药的使用类别,减少了混杂因素,且更多地关注 24 小时平均动态血压。(2)合适的消融设备是 RDN 成功的重要因素之一。SPYRAL HTN-ON MED 研究采用的是第 2 代 Symplicity Spyral 消融导管(美敦力),导管上有 4 个电极以 90°的间隔均匀分布在螺旋型电极环的 4 个象限中,释放于肾动脉后可自动恢复螺旋形。此导管克服了既往 Symplicity 系列研究单电极导管的不足,可多个位点同时消融,节约了手术时间。同时消融位点相对固定,可减少术者手术操作的差异。(3)在手术操作方面,SPYRAL HTN-ON MED 研究中的消融部位包括肾动脉主干及分支,而这能起到更好的降压作用。

SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal 研究<sup>[18]</sup>共纳入 9 个国家 46 个中心的 331 例受试者,包含此前 SPYRAL HTN-OFF MED Pilot 研究的 80 例受试者。纳入条件为:患者无服用抗高血压药史或可停用抗高血压药( $150\text{ mm Hg} \leq \text{诊室 SBP} < 180\text{ mm Hg}$ ,诊室 DBP $\geq 90\text{ mm Hg}$ , $140\text{ mm Hg} \leq 24\text{ 小时平均 SBP} < 70\text{ mm Hg}$ )。术后 3 个月,RDN 组诊室 SBP 下降 9.2 mm Hg,诊室 DBP 下降 5.1 mm Hg;24 小时平均动态 SBP 下降 4.7 mm Hg,DBP 下降 3.7 mm Hg;假手术组诊室 SBP 下降 2.5 mm Hg,诊室 DBP 下降 1.0 mm Hg;24 小时平均动态 SBP 下降 0.6 mm Hg,DBP 下降 0.8 mm Hg。RDN 组对于全天血压控制均有效,且夜间显著。但此研究存在一定局限性:(1)尽管此前有研究显示 RDN 在术后 3 个月仍有持续降压效果,但考虑伦理和安全性,试验随访 3 个月后须恢复抗高血压药的使用。(2)考虑到安全性因素,更多的假手术组受试者退出影响了 RDN 降压效果的统计结果。

REQUIRE 研究<sup>[19]</sup>旨在日韩难治性高血压患者中评估 Recor 公司的 Paradise 超声肾动脉消融导管治疗的有效性与安全性。入选了难治性高血压患者(诊室血压 $\geq 150/90\text{ mm Hg}$ 和 24 小时动态 SBP $\geq 140\text{ mm Hg}$ ),随机分配到 RDN 组或假手术组。本研

究共纳入 143 例患者(RDN 组 72 例和假手术组 71 例)。术后 3 个月时,24 小时动态 SBP 降低值在 RDN 组( $-6.6\text{ mm Hg}$ )和假手术组( $-6.5\text{ mm Hg}$ )无显著差异。家庭自测血压与诊室血压 SBP 降低值的组间差异分别为 $-1.8\text{ mm Hg}$ 和 $-2.0\text{ mm Hg}$ 。药物负荷在两组间无显著差异,未发现与手术相关的主要不良事件。

SMART 研究<sup>[20]</sup>是一项前瞻性、多中心、随机、盲法对照验证试验,采用肾神经标测/选择性消融系统 SyMapCath<sup>®</sup>/SymPioneer<sup>®</sup>治疗高血压。该研究在 2016 年 11 月—2022 年 2 月共纳入 220 例难治性高血压患者(在经过至少 28 d 的标准抗高血压药治疗后, $150\text{ mm Hg} \leq \text{SBP} \leq 180\text{ mm Hg}$ ),以 1:1 分为 RDN 组和假手术组。肾神经标测/选择性消融手术从肾动脉远端开始,逐点实施电刺激/标测-消融-再刺激/确认的手术步骤,在肾动脉内予以电刺激时监测血压变化,若血压上升,则被视为热点可进行消融,否则就转移到下一个位点。每次消融完成后均进行后刺激证实消融是否完全;主要疗效终点为治疗 6 个月后诊室 SBP $< 140\text{ mm Hg}$ 患者的控制率以及治疗组和假手术组之间抗高血压药治疗的药物指数(药物指数=种类 $\times$ 剂量,标准剂量=1)变化情况。6 个月时 RDN 组和假手术组诊室 SBP $< 140\text{ mm Hg}$ 患者的控制率相当(95.4% vs 92.8%)。在药物指数方面,RDN 组药物指数较低(4.37 vs 7.61),优于假手术对照组,表明 RDN 组患者控制诊室 SBP $< 140\text{ mm Hg}$ 所需的药物显著减少。RDN 组和假手术组诊室 SBP 分别降低 25.2 mm Hg 和 27.3 mm Hg。RDN 组临床治疗成功率 100%,无死亡、重度肾功能障碍发生,在肾动脉狭窄、不良事件、严重不良事件、严重心脑血管事件发生率方面两组无明显差异。

近期 *J Hypertens* 发表了一篇关于接受 RDN 的极高危高血压患者的 10 年随访分析<sup>[21]</sup>,该研究以 2011—2015 年在天津市第一中心医院行 RDN 治疗的难治性高血压患者为研究对象。随访时间分别为 1、5、10、12 年。收集诊室血压、家庭自测血压、24 小时动态血压、肾功能、抗高血压药方案、主要不良事件(包括急性心肌梗死、卒中、心血管死亡和全因死亡)和安全事件的数据。60 例患者[平均年龄( $50.37 \pm 15.19$ )岁,女性 43.33%]完成了 RDN 后进行平均( $10.02 \pm 1.72$ )年的随访。基线诊室 SBP 和 DBP 分别为( $179.08 \pm 22.05$ )mm Hg 和( $101.17 \pm 16.57$ )mm Hg,在平均( $4.22 \pm 1.09$ )次定义日剂量下,RDN 后 10 年与基线相比,诊室血压下降了 35.93/14.76 mm Hg。与基线相比,10 年后的 24 小时动态 SBP 和 DBP 分别

下降( $14.31 \pm 10.18$ ) mm Hg 和( $9.00 \pm 4.35$ ) mm Hg。与基线相比,参与者服用了更少的抗高血压药。并且,通过估算肾小球滤过率和肌酐来评估的肾功能变化在预期的年龄相关下降之内。长期结果中未观察到与 RDN 相关的不良事件。在 10 年期间,全因死亡率和心血管死亡率分别为 10.00% 和 8.34%。心率被认为是交感神经兴奋性的指标。本研究收集了基线时和 RDN 后 10 年的平均心率。RDN 后 10 年,心率从基线时的( $79.12 \pm 14.13$ ) 次/min 降至( $73.29 \pm 8.72$ ) 次/min。

#### 4 RDN 患者筛选

行 RDN 的目的在于减弱肾交感神经与中枢交感神经之间的交互作用,调节全身交感神经再平衡,继而降低肾素-血管紧张素-醛固酮水平、降低外周血管阻力和改善血管重构等达到降压目的。寻找预测因素来识别哪些患者适合 RDN 降压仍是该领域的一个重大挑战。迄今为止,RDN 效果最重要的预测因素是干预时 SBP 的水平,水平越高,SBP 降低幅度越大,这种现象通常被称为 Wilder's law<sup>[22]</sup>。同时该研究<sup>[22]</sup>还提出了许多其他潜在的预测因子,这些预测因子通常分为两类:一类可能反映较高的潜在交感神经活性,另一类反映动脉血管的硬度。

既往研究<sup>[23]</sup>发现,心率快慢的调节与交感神经及副交感神经的兴奋相关,且既往诸多研究证实,对于心血管疾病高风险患者(包括高血压患者)的临界静息心率约为 70 次/min。在高血压患者中,交感神经过度激活促进了高血压的发生发展,并可能与心血管风险的进一步恶化有关。因此高血压患者的基线心率快慢可能与其 RDN 后效果相关。JACC 发表了一项关于基线心率快慢与 RDN 后患者血压水平控制情况的研究<sup>[24]</sup>,该研究共纳入来自 44 个研究地点的 366 例未服用抗高血压药的患者( $150 \text{ mm Hg} \leq \text{SBP} < 180 \text{ mm Hg}$ ),以约 1:1 的比例随机分为 RDN 组(182 例)和假手术组(184 例),再根据其诊室测量的心率是否  $> 70$  次/min 分为 4 组,3 个月后随访时发现:对于基线心率  $\geq 70$  次/min 的患者,RDN 组和假手术对照组 24 小时 SBP 降低水平差异为 6.2 mm Hg,而对于基线心率  $< 70$  次/min 的患者,二者的治疗差异为 -0.1 mm Hg。即基线诊室心率  $\geq 70$  次/min 时,RDN 组 SBP 的下降幅度更大。心率可在一定程度上反映神经内分泌系统的激活程度,识别出对 RDN 反应较好的患者。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统在血压调节中起关键作用,是多种抗高血压药的靶标。RDN 被认为中断了交感神经介导的神经激素通路,是其降低血压的部分作用机制。JACC 发表的一篇研究 RDN 前后的血浆

肾素活性(plasma renin activity, PRA)和醛固酮水平,并评估这些基线神经内分泌标志物是否能预测患者对 RDN 的反应<sup>[25]</sup>,该研究招募了确诊高血压且未服用过抗高血压药的患者,比较 RDN 组和假手术组在基线和术后 3 个月时的 PRA 和醛固酮水平。根据患者基线 PRA 水平分为  $\geq 0.65 \text{ ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})$  ( $n = 110$ ) 和  $< 0.65 \text{ ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})$  ( $n = 116$ ) 两组。采用多变量线性回归模型评估 RDN 组和假手术对照组之间的血压变化。RDN 组与假手术组的基线 PRA 相差无几,与假手术组相比,RDN 组患者在术后 3 个月时的 PRA 变化明显更大[ $(-0.2 \pm 1.0) \text{ ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})$  vs  $(0.1 \pm 0.9) \text{ ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})$ ,  $P = 0.001$ ],醛固酮也有相似的变化差异[ $(-1.2 \pm 6.4) \text{ ng}/\text{dL}$  vs  $(0.4 \pm 5.4) \text{ ng}/\text{dL}$ ,  $P = 0.011$ ]。RDN 后 2 周就可观察到根据基线 PRA 分组的诊室 SBP 变化差异。因此,肾素水平的高低也许可作为判断患者是否适宜行 RDN 的指标。

不同年龄的难治性高血压患者行 RDN 后降压疗效的差异研究<sup>[26]</sup>显示,中青年组患者较老年组患者在行 RDN 后 2 年血压下降更为明显。RDN 可降低难治性高血压患者的血压,但在单纯收缩性高血压患者中疗效较小。一种可能的解释是动脉硬化患者对高血压的神经影响较小。Hypertens 上发表了一篇文章<sup>[27]</sup>,假设动脉硬化程度可预测患者对 RDN 的反应情况,可通过动态血压监测计算动态动脉硬化指数(ambulatory arterial stiffness index, AASI)来衡量动脉硬化程度。在 111 例难治性高血压患者中,RDN 后 3、6、12 个月,可降低诊室和 24 小时 SBP。基线 AASI 高于中位数(0.51)的患者在 RDN 后 6 个月 24 小时 SBP 无明显变化,而  $\text{AASI} < 0.51$  与 24 小时 SBP 显著减少相关。在 AASI 各个四分位数组中,位于最高四分位数的患者( $\text{AASI} \geq 0.60$ )有较低的肌肉交感神经活性。应答率(定义为 24 小时 SBP 降低至少 5%)在 AASI 最低四分位数组为 58%,在最高四分位数组为 16%。在调整年龄、性别、体重指数、诊室和 24 小时 SBP 后, $\text{AASI} < 0.51$  可预测那些对 RDN 有反应的个体。由此可见,在难治性高血压患者中,较低的 AASI 是 RDN 对降压有效的独立预测因子。

在 2020 年亚洲 RDN 共识声明<sup>[28]</sup>中,血压目标在难以达到和维持的情况下,RDN 可单独作为一种降压策略,也可与药物治疗联合使用。荷兰 RDN 共识声明<sup>[29]</sup>则指出,有记录的高血压史、需服用  $\geq 3$  种抗高血压药(至少含一种利尿剂)或无法耐受  $\geq 3$  种抗高血压药、未达到指南推荐的血压控制目标、无继发性高血压的患者可接受 RDN 治疗,并推荐 RDN 后随访 5 年,且建议随访时行血清及尿液实验室检查和肾动

脉影像学检查(CT 血管成像/磁共振血管成像)以确认肾动脉状态。欧洲心脏病学会高血压理事会和欧洲经皮心血管干预协会 2023 年的临床共识声明<sup>[30]</sup>则强调高心血管风险患者 RDN 应答率更佳。中国台湾高血压学会与心脏病学会共识声明<sup>[31]</sup>指出 RDN 不应只被认为是难治性高血压患者的降压选择,治疗 3 个月仍无法控制的继发性高血压患者也是 RDN 的适应人群。

长久以来,RDN 适应人群包括难治性高血压以及服药依从性差、抗高血压药不耐受的高血压患者,然而根据上述相关研究显示,交感神经兴奋性增高的患者从 RDN 治疗中获益更大,血浆肾素水平增高、AASI < 0.51 的高血压患者 RDN 的应答率更佳,在未来仍需开展大量临床研究以进一步探讨 RDN 适应人群的特征,优化 RDN 疗效和高血压患者的临床获益。

## 5 总结

RDN 降压效果似乎与许多单一药物的降压效果相似。作为一种侵入性治疗方法,RDN 的有效性及安全性在一系列随机对照研究中得到了证实。预计 RDN 可能会成为治疗高血压的一种选择。

## 参考文献

- [1] DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, 11(2): 197-200.
- [2] Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. Neural control of renal function [J]. *Compr Physiol*, 2011, 1(2): 731-767.
- [3] Smithwick RH, Porell WJ, Whitelaw GP. Diagnosis of hypertension of adrenal and renal origin [J]. *JAMA*, 1960, 174: 127-132.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Jin Y, Persu A, Staessen JA. Renal denervation in the management of resistant hypertension: current evidence and perspectives [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22(5): 511-518.
- [7] Persu A, Renkin J, Asayama K, et al. Renal denervation in treatment-resistant hypertension: the need for restraint and more and better evidence [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(6): 739-749.
- [8] Tam GM, Yan BP, Shetty SV, et al. Transcatheter renal artery sympathetic denervation for resistant hypertension: an old paradigm revisited [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 164(3): 277-281.
- [9] 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.
- [10] Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens A*, 1989, 11(suppl 1): 75-89.
- [11] Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension [J]. *Hypertension*, 1998, 31(1): 68-72.
- [12] Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension [J]. *Hypertension*, 2000, 36(4): 538-542.
- [13] Papin E, Ambard L. Resection of the nerves of the kidney for nephralgia and small hydronephroses [J]. *J Urol*, 1924, 11: 337-349.
- [14] Adson A, Cralg W, Brown G. Surgery in its relation to hypertension [J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1936, 62: 314-331.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Kario K, Yokoi Y, Okamura K, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial [J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(2): 221-231.
- [20] Wang J, Sun N, Ge J, et al. Rationale and design of sympathetic mapping/ablation of renal nerves trial (SMART) for the treatment of hypertension: a prospective, multicenter, single-blind, randomized and sham procedure-controlled study [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023, 16(2): 358-370.
- [21] Wang L, Li C, Li Z, et al. Ten-year follow-up of very-high risk hypertensive patients undergoing renal sympathetic denervation [J]. *J Hypertens*, 2023, Dec 21. DOI:10.1097/HJH.0000000000003650. Online ahead of print.
- [22] Wilder J. Basimetric approach (law of initial value) to biological rhythms [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1962, 98: 1211-1220.
- [23] 施仲伟, 冯颖青, 林金秀, 等. 高血压患者心率管理中国专家共识 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(8): 29-36.
- [24] Böhm M, Tsioufis K, Kandzari DE, et al. Effect of heart rate on the outcome of renal denervation in patients with uncontrolled hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(10): 1028-1038.
- [25] Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE, et al. Changes in plasma renin activity after renal artery sympathetic denervation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(23): 2909-2919.
- [26] 王丽, 卢成志, 张欣, 等. 经导管去肾交感神经术 2 年随访结果: 更适合中青年顽固性高血压患者? [J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(4): 421-424.
- [27] Sata Y, Hering D, Head GA, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of blood pressure response to renal denervation [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(6): 1414-1422.
- [28] Kario K, Kim BK, Aoki J, et al. Renal denervation in Asia: consensus statement of the Asia renal denervation consortium [J]. *Hypertension*, 2020, 75(3): 590-602.
- [29] Zeijen VJM, Kroon AA, van den Born BH, et al. The position of renal denervation in treatment of hypertension: an expert consensus statement [J]. *Neth Heart J*, 2023, 31(1): 3-11.
- [30] Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC council on hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(15): 1313-1330.
- [31] Lin HJ, Wang TD, Yu-Chih Chen M, et al. 2020 Consensus Statement of the Taiwan Hypertension Society and the Taiwan Society of Cardiology on home blood pressure monitoring for the management of arterial hypertension [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2020, 36(6): 537-561.

收稿日期: 2024-01-29