

## 经皮去肾神经术治疗高血压的临床获益:证据和争议

董一飞<sup>1</sup> 张毅<sup>2</sup> 李燕<sup>3</sup> 贾楠<sup>4</sup>

(1. 南昌大学第二附属医院心内科, 江西 南昌 330008; 2. 同济大学附属第十人民医院(上海市第十人民医院)心内科, 上海 200072; 3. 上海市高血压研究所 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200001; 4. 青岛市市立医院微创介入治疗中心, 山东 青岛 266011)

**【摘要】** 高血压是全球心血管疾病发病率和死亡率增加重要的可改变的危险因素之一。尽管目前有多种药物治疗和非药物治疗方法, 高血压的控制率仍较低。经皮去肾神经术是一种微创介入手术, 其作为一种新兴的高血压治疗方法备受关注, 十余年来开展了一系列的临床研究。现总结当前经皮去肾神经术治疗高血压临床获益的证据和争议, 旨在指导临床实践并推动相关研究的进展。

**【关键词】** 去肾神经术; 高血压; 交感神经系统

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.10.006

### Clinical Benefit of Renal Denervation in the Treatment of Hypertension: Evidence and Controversy

DONG Yifei<sup>1</sup>, ZHANG Yi<sup>2</sup>, LI Yan<sup>3</sup>, JIA Nan<sup>4</sup>

(1. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330008, Jiangxi, China; 2. Department of Cardiology, The Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University (Shanghai Tenth People's Hospital), Shanghai 200072, China; 3. Shanghai Institute of Hypertension, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China; 4. Minimally Invasive Interventional Treatment Center, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong, China)

**【Abstract】** Hypertension is a potent modifiable risk factor for global cardiovascular morbidity and mortality. Despite the availability of various pharmacological and non-pharmacological interventions, the control rate of hypertension remains low. Renal denervation (RDN) is a minimally invasive interventional procedure that has garnered significant attention as an emerging therapeutic modality, with a series of clinical studies conducted over the past decade. In this article, we summarize the evidence and controversy regarding the clinical benefits of RDN in treating hypertension, aiming to guide clinical practice and advance related research.

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

高血压是多种心脑血管疾病的重要危险因素, 与全因死亡率增加相关<sup>[1]</sup>。近年来, 经皮去肾神经术 (renal denervation, RDN) 作为一种新兴的降血压的辅助治疗手段, 引起了广泛关注。RDN 是研究最广泛、临床证据最充分的高血压介入疗法, 目的是阻断大脑与肾神经之间的信号传导, 降低交感神经兴奋性, 从而实现降低血压的效果<sup>[2]</sup>。经过十余年的多项临床试验的探索验证, 相关 RDN 的研究提供了疗效、安全性和长期结果等令人鼓舞的数据<sup>[3-4]</sup>。现汇总分析国内外 RDN 治疗高血压的临床研究结果, 探讨其证据和争议, 以供临床参考。

### 1 RDN 对血压水平的改善作用

#### 1.1 短期降压有效性

2009 年, SYMPPLICITY HTN-1 研究<sup>[5]</sup>标志着 RDN 临床研究的开始, 术后诊室血压在 1、3、6、9 和 12 个月时的收缩压 (systolic blood pressure, SBP)/舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 分别降低 14/10、21/10、22/11、24/11 和 27/17 mmHg (1 mmHg = 0.133 3 kPa)。之后, SYMPPLICITY HTN-2 启动了 RDN 与药物随机对照研究。6 个月时两组患者在诊室 SBP 上的差异为 33 mmHg, 手术组的血压显著改善<sup>[6]</sup>。然而, 药物对照的有效性一直受到质疑, 为此, SYMPPLICITY HTN-3 首

次采用假手术组(Sham 组)作为对照。该研究中,RDN 组在 6 个月时的诊室 SBP 下降( $14.13 \pm 23.93$ ) mmHg,而 Sham 组下降( $11.74 \pm 25.94$ ) mmHg,两组之间的差异为 2.39 mmHg,无统计学意义<sup>[7]</sup>,这使 RDN 的有效性受到了质疑。之后,通过改进技术和手术方式,如由单电极到多电极消融,肾动脉主干和分支同时进行消融等,使 RDN 技术得到了完善。另外,在研究中使用血清或尿液药物质谱测定法评估药物依从性,增加研究的严谨性。自 2017 年以来,采用多电极消融的 SPYRAL HTN-OFF MED Pilot<sup>[8]</sup>和 SPYRAL HTN-ON MED Pilot<sup>[9]</sup>等研究相继表明,RDN 能有效改善 24 小时 SBP。中国本土的三项研究: Iberis-HTN、Netrod-HTN、SMART,均达到其主要有效性终点<sup>[10]</sup>。

除射频消融术外,其他消融技术如超声消融和酒精消融也在进一步发展。使用 Paradise 导管的超声消融在 RADIANCE-HTN SOLO 研究<sup>[11]</sup>和 RADIANCE-HTN TRIO 研究<sup>[12]</sup>中已被证明可显著改善日间 SBP。最新的 REQUIRE 研究<sup>[13]</sup>,以 24 小时 SBP 为主要终

点,组间差异为 0.1 mmHg。但事后分析有诸多不足:治疗医师未能公正地分配治疗患者,未确保试验过程中患者盲性状态,缺少药物标准化以及客观的药物依从性测量。在酒精消融研究方面,TARGET BP OFF-MED 研究<sup>[14]</sup>发现术后 8 周 RDN 组与 Sham 组 24 小时 SBP 组间差异为 1.5 mmHg,无统计学意义。TARGET BP I 研究<sup>[15]</sup>,以 3 个月后 24 小时 SBP 为主要终点,其两组的组间差异为 3.2 mmHg, $P = 0.0487$ 。目前,不同消融技术间相比较的研究较少,仅有的 RADIOSOUND-HTN 研究<sup>[16]</sup>发现,相较于肾动脉主支射频消融,超声消融降压幅度显著增加,但与主支+分支+副肾动脉消融相比,两种消融方法的降压幅度一致。一项纳入 12 项含 Sham 组与 RDN 组对比的随机对照试验荟萃分析<sup>[17]</sup>表明,与 Sham 组相比,RDN 组降低了 24 小时 SBP 2.81 mmHg;同时,第一代和第二代试验之间、各种消融技术之间降压的幅度无显著差异。表 1 为 RDN 各个随机对照研究的结果。

表 1 RDN 随机对照研究

临床试验 (发表时间)	试验 设计	试验 导管	试验 例数/ <i>n</i>	试验 人群	主要有 效终点	血压变化/ mmHg	血压组 间变化/ mmHg	随访 时间
RF 消融								
SYMPPLICITY HTN-3 <sup>[7]</sup> (2014)	随机假手术对照	SYMPPLICITY Flex™	RDN 组:364 Sham 组:171	难治性高血压	诊室 SBP 变化	RDN 组: -14.13 Sham 组: -11.74	-2.39	6 个月
Leipzig-RSD <sup>[18]</sup> (2015)	随机假手术对照	SYMPPLICITY Flex™	RDN 组:35 Sham 组:36	难治性高血压	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -7.0 Sham 组: -3.5	-3.5	6 个月
ReSET <sup>[19]</sup> (2016)	随机假手术对照	SYMPPLICITY Flex™	RDN 组:36 Sham 组:33	难治性高血压	日间动态 SBP 变化	RDN 组: -6.2 Sham 组: -6.0	-0.2	3 个月
SPYRAL HTN-OFF MED Pilot <sup>[8]</sup> (2017)	随机假手术对照	SYMPPLICITY Spyral™	RDN 组:38 Sham 组:42	未控制的轻中度高血压(不服用抗高血压药)	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -5.5 Sham 组: -0.5	-5.0	3 个月
SPYRAL HTN-ON MED Pilot <sup>[9]</sup> (2018)	随机假手术对照	SYMPPLICITY Spyral™	RDN 组:38 Sham 组:42	未控制的轻中度高血压(不服用抗高血压药)	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -9.0 Sham 组: -1.6	-7.4	6 个月
SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal <sup>[20]</sup> (2020)	随机假手术对照	SYMPPLICITY Spyral™	RDN 组:166 Sham 组:165	未控制的轻中度高血压(不服用抗高血压药)	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -4.7 Sham 组: -0.6	-4.1	3 个月
SPYRAL HTN-ON MED <sup>[21]</sup> (2023)	随机假手术对照	SYMPPLICITY Spyral™	RDN 组:206 Sham 组:131	未控制的高血压(服用 1~3 种抗高血压药)	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -6.5 Sham 组: -4.5	-2.0	6 个月
SMART <sup>[22]</sup> (2024)	随机假手术对照	SyMap	RDN 组:106 Sham 组:106	150 mmHg≤诊室 SBP≤180 mmHg(服用 2 种及以上抗高血压药)	诊室 SBP < 140 mmHg 患者的控制率和抗高血压药的综合指数	RDN 组: -10.8 Sham 组: -10.0	-0.8	6 个月

续表

临床试验 (发表时间)	试验 设计	试验 导管	试验 例数/ <i>n</i>	试验 人群	主要有 效终点	血压变化/ mmHg	血压组 间变化/ mmHg	随访 时间
US 消融								
RADIANCE-HTN SOLO <sup>[11]</sup> (2018)	随机 假手术 对照	Paradise (US)	RDN 组:74 Sham 组:72	未控制的轻中度高 血压(不服用抗高 血压药)	日间动态 SBP 变化	RDN 组: -8.5 Sham 组: -2.2	-6.3	2 个月
RADIANCE-HTN TRIO <sup>[12]</sup> (2021)	随机 假手术 对照	Paradise (US)	RDN 组:69 Sham 组:67	难治性高血压	日间动态 SBP 变化	RDN 组: -8.0 Sham 组: -3.0	-5.0	2 个月
REQUIRE <sup>[23]</sup> (2022)	随机 假手术 对照	Paradise (US)	RDN 组:72 Sham 组:71	难治性高血压	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -6.6 Sham 组: -6.5	-0.1	3 个月
酒精消融								
TARGET BP OFF-MED <sup>[14]</sup> (2023)	随机 假手术 对照	Peregrine	RDN 组:50 Sham 组:56	135 mmHg ≤ 24 小 时 SBP ≤ 170 mmHg 140 mmHg ≤ SBP ≤ 180 mmHg DBP ≥ 90 mmHg (服用 0 ~ 2 种抗高 血压药)	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -2.9 Sham 组: -1.4	-1.5	8 周
TARGET BP I <sup>[15]</sup> (2024)	随机 假手术 对照	Peregrine	RDN 组:148 Sham 组:153	150 mmHg ≤ SBP ≤ 180 mmHg DBP ≥ 90 mmHg 24 小时 SBP: 135 ~ 170 mmHg (服用 2 ~ 5 种抗高 血压药)	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -10.0 Sham 组: -6.8	-3.2	3 个月
US 消融 vs RF 消融								
RADIO SOUND- HTN <sup>[16]</sup> (2019)	US-RDN RF-RDN (主支) RF-RDN (主支+分支+ 副肾动脉)	SYMPPLICITY Spyral <sup>TM</sup> vs Paradise	US-主支:42 RF-主支:39 RF-主支+ 分支+副肾 动脉:39	难治性高血压	日间动态 SBP 变化	US-RDN 组: -13.2 RF-RDN 组 (主支): -6.5 RF-RDN 组 (主支+分支+ 副肾动脉): -8.3	-6.7 及 -1.8	3 个月

注:US,超声;RF,射频。

综上所述,根据消融能量、技术平台的不同有不同的消融术式,尚无统一的标准术式。然而,无论采用何种消融技术,RDN 降压效果有优于 Sham 组的趋势,然而降压有效性尚存争议。多项荟萃分析<sup>[17,24]</sup>提示 RDN 的降压幅度在 5 mmHg 以下。相对于其他降压方式,RDN 是否有更好的效益尚无法确定。另外,临床研究<sup>[25]</sup>中有 1/4 ~ 1/3 的患者血压无下降,无法预测受试者反应及个体之间差异。

1.2 长期降压有效性

表 2 汇总了近年来 RDN 治疗高血压的多项研究结果,包括随机假手术对照试验和观察性研究,随访时间 3 ~ 10 年,旨在评估 RDN 治疗难治性和顽固性高血压的长期有效性和安全性。从目前已发表的研究结果来看,RDN 可长期有效降压,但是这些研究的远期随访结果可能受揭盲后生活方式及抗高血压药改变等影响,需要更多的长期对照试验进一步明确。

表 2 RDN 治疗高血压的多项长期研究结果

临床试验/研究者 (发表时间)	试验 类型	入选 人数/ <i>n</i>	试验 人群	主要有 效终点	血压变化/ mmHg	血压组间 变化/mmHg	随访 时间
Global SYMPPLICITY Registry <sup>[26]</sup> (2019)	多中心 观察研究	RDN 组:1 742	难治性高血压	诊室 SBP 24 小时 SBP 变化	诊室 SBP: -16.5 24 小时 SBP: -8.0		3 年
SYMPPLICITY HTN-3 <sup>[4]</sup> (2022)	随机 假手术 对照	RDN 组:364 Sham 组:171	难治性高血压	诊室血压	RDN 组: -26.4 Sham 组: -5.7	-22.1 (经调整的)	3 年
SPYRAL HTN-ON MED <sup>[27]</sup> (2022)	随机 假手术 对照	RDN 组:38 Sham 组:42	149 mmHg≤24 小时 SBP≤170 mmHg (服用 1~3 种 抗高血压药)	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -18.7 Sham 组: -8.6	-10.0 (经调整的)	3 年
Zeijen 等 <sup>[28]</sup> (2022)	单中心 观察研究	RDN 组:72	难治性高血压	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -20.9		5 年
Sesa-Ashton 等 <sup>[29]</sup> (2023)	单中心 观察研究	RDN 组:66	顽固性高血压	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -12.1		9 年
Al Ghorani 等 <sup>[30]</sup> (2023)	单中心 观察研究	RDN 组:39	顽固性高血压	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -16.0		10 年
Wang 等 <sup>[31]</sup> (2024)	单中心 观察研究	RDN 组:60	顽固性高血压	24 小时 SBP 变化	RDN 组: -14.31		10 年

RDN 后神经再生及恢复是影响其能否长期降压的一个潜在因素,但神经再生是否存在目前尚无定论。一项动物研究<sup>[32]</sup>发现,在血压正常的绵羊中,射频消融 RDN 后 11 个月,解剖学和功能性的神经支配重新分布,显示出 RDN 后神经再生的潜力。另一项慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)相关的高血压绵羊模型的研究中,使用 SYMPPLICITY Flex 射频导管进行 RDN 术后 30 个月,尽管出现部分肾神经再生,动物模型的血压仍维持正常,提示一次 RDN 术后即便有肾神经功能的部分恢复,可能仍不足以对血压水平产生显著影响<sup>[33]</sup>。以上现象是否发生在 RDN 术后的人类身上,以及在多大程度上发生,目前尚不清楚。

### 1.3 RDN 对血压节律的影响

口服抗高血压药物治疗的一个重要局限是,由于每天一次(通常是早晨)的给药方法和药物清除的药代动力学,药物疗效可能在夜间或第二天清晨处于较低水平,而 RDN 的降压作用可持续全天。SPYRAL HTN-OFF MED 试验<sup>[34]</sup>随访 RDN 组 3 个月后的白天(-3.9 mmHg,  $P=0.039$ )和夜间(-4.3 mmHg,  $P=0.038$ )DBP 降低均大于对照组。近期该研究的 36 个月随访结果<sup>[35]</sup>显示,与假手术对照组相比,RDN 组的 24 小时 SBP (-20.2 mmHg vs -10.2 mmHg,  $P=0.0087$ )以及早晨(-23.9 mmHg vs -8.0 mmHg,  $P=0.029$ )和夜间(-20.8 mmHg vs -7.2 mmHg,  $P=0.0011$ )动态 SBP 显著降低。而对 SYMPPLICITY HTN-3 及 DENERHTN 研究的 24 小时血压结果进行进一步分析,发现 RDN

组与对照组之间构型/非构型血压患者比例改变组间均无明显差异<sup>[36-37]</sup>。血压节律受到抗高血压药给药时间及药物性质的影响,而目前大多数 RDN 随机对照研究是在服用抗高血压药的人群中进行的,因此 RDN 对于血压节律的改善尚无定论,需要更多随机对照试验验证。

### 2 RDN 的适宜人群

基于 RDN 的原理,合并交感神经过度兴奋的高血压患者理论上是 RDN 的理想适应人群<sup>[10]</sup>。难治性高血压或服药后未控制的高血压人群是随机对照试验研究中的主要受试者对象。目前主要的 RDN 研究在研究人群的纳入排除标准中并未对合并症有严格的规定。一项事后分析<sup>[38]</sup>纳入难治性高血压合并 CKD 患者行 RDN 治疗,根据估算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate,eGFR)将患者分为三组:eGFR 46~90 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)组,eGFR 15~45 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)组,以及 eGFR <15 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)组,随访 48 个月,结果发现三组的肌酐和 eGFR 无显著差异,且可在 48 个月内安全地降低 SBP,其中以 eGFR 15~45 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)组的 SBP 下降最为显著,且抗高血压药种类的使用显著减少,提示高血压合并 CKD 3b 期进行 RDN 介入治疗可能是最佳时机。事后分析<sup>[39]</sup>表明,与合并收缩期-舒张期高血压患者相比,单纯收缩期高血压患者可能表现出更不明显的降压作用。然而,来自全球 SYMPPLICITY 注册研究<sup>[40]</sup>和 RADIOSOUND 试验<sup>[41]</sup>的数据表明,在患有和不患有

单纯收缩期高血压患者中,RDN 的疗效相当。

### 3 RDN 对靶器官的影响

研究表明,RDN 在逆转靶器官损伤方面具有潜在的临床效益。

#### 3.1 心脏

一项纳入 17 项研究(共 698 例患者)的荟萃分析<sup>[42]</sup>发现,RDN 显著降低了左心室质量指数,尽管对经二尖瓣血流 E 峰与 A 峰速度比和左心房容积指数的影响未达到显著性水平,但该研究结果仍支持 RDN 对目标器官损伤的改善作用独立于基线血压和血压降低程度,提示 RDN 可能通过直接降低肾交感神经活性而产生有益作用。Dai 等<sup>[43]</sup>进行的一项实验发现,在犬快速心室起搏诱导的心室重塑模型中,RDN 能够降低心室间质纤维化、脑钠肽、血管紧张素 II、醛固酮和转化生长因子- $\beta$  的水平,并改善左室射血分数。这些观察结果表明,RDN 能抑制心血管炎症和结构重塑。

#### 3.2 肾脏

前期的基础研究<sup>[44]</sup>表明,RDN 可通过抑制交感神经及肾素-血管紧张素系统的激活进而保护肾功能。现有的临床研究结果存在争议,研究结果显示 RDN 对肾功能有保护作用、损害作用及无明显影响的情况均有报道。一项荟萃分析<sup>[45]</sup>纳入 52 项研究(38 项队列研究、4 项非随机对照试验和 10 项随机对照试验)共 2 381 例接受 RDN 的患者,平均随访( $9.1 \pm 7.0$ )个月后发现 eGFR 无显著变化。其他两项研究<sup>[46-47]</sup>也表明无论是否合并 CKD,RDN 术后 eGFR 亦无显著变化。SIMPLICITY 注册登记研究<sup>[48]</sup>结果也表明,RDN 有潜力通过降低血压来减少 CKD 患者的肾脏事件。另一项研究<sup>[49]</sup>则发现 RDN 术后 2 年 eGFR 出现显著下降。

#### 3.3 其他

Wang 等<sup>[50]</sup>发现 RDN 可改善胰岛素抵抗的 2 型糖尿病大鼠模型的内皮功能。荟萃分析<sup>[42]</sup>除发现 RDN 显著降低了左心室质量指数外,还发现能够降低部分血流动力学参数,包括二尖瓣舒张早期血流与二尖瓣环舒张早期运动速度比值、中心动脉反射波增强指数和脉搏波速度。提示 RDN 对大动脉硬化有一定的改善作用。

### 4 RDN 对心血管事件及死亡率的影响

因目前 RDN 临床试验目的是证实其降压有效性及安全性,尚未开展以心血管事件作为主要结局的随机对照临床研究,这是 RDN 是否有临床应用前景的关注点,但要进行这方面高质量的研究,需要的样本大、时间长,其难度大、投入大,期待上市后能够开展。

全球 SYMPPLICITY 注册研究涵盖了超过 3 000 例

患者,结果表明在 3 年的随访期内,各种高风险亚组(年龄 $\geq 65$  岁的患者,伴有单纯收缩期高血压、心房颤动、糖尿病的患者)SBP 均显著降低。复合心血管事件的相对风险降低与血压降低幅度成比例减少<sup>[51]</sup>,推测 RDN 引起的血压降低可能与 3 年内不良心血管事件减少有关<sup>[40]</sup>。虽然降低血压通常会带来心血管事件的改善,但仍有观点认为目前 RDN 所实现的适度血压降低可能并不能带来相应的心血管获益<sup>[52]</sup>。

根据全球 SYMPPLICITY 注册研究的最新数据,RDN 在降低血压和改善心血管预后方面显示出显著效果。截至 2022 年 3 月 1 日,该研究<sup>[53]</sup>纳入了 3 077 例血压未得到控制的患者,在术后 36 个月,诊室 SBP 和 24 小时 SBP 分别降低了( $16.7 \pm 28.4$ )mmHg 和( $9.0 \pm 20.2$ )mmHg,显示出显著的降压效果。目标范围内时间(time in target range, TTR)在术后 6 个月时达到 30.6%,进一步分析<sup>[53]</sup>显示,TTR 每增加 10%,在接下来的 6~36 个月内,主要不良心血管事件风险降低 15% ( $P < 0.001$ )、心血管死亡风险降低 11% ( $P = 0.010$ )、心肌梗死风险降低 15% ( $P = 0.023$ )以及脑卒中风险降低 23% ( $P < 0.001$ )。该研究表明 RDN 在 36 个月内表现出持续的血压降低效果,且早期 TTR 的增加与长期心血管事件风险的显著降低密切相关。这一发现为 RDN 作为高血压治疗手段的长期心血管保护效益提供了证据支持。

### 5 安全性

在已完成的临床研究中,并未观察到与 RDN 直接相关的重大安全事件。最常见的副作用是治疗部位手术相关疼痛和对镇痛药的反应<sup>[54]</sup>。SYMPPLICITY HTN-3 试验<sup>[4]</sup>的 3 年结果进一步验证了 RDN 的长期安全性。一项纳入二代 RDN 系统的荟萃分析<sup>[55]</sup>显示,RDN 组与 Sham 组比较不良事件无明显增加。另一项纳入 16 项随机对照研究的荟萃分析<sup>[24]</sup>同样表明,RDN 组与对照组之间主要不良事件的发生率无显著差异。

### 6 结论

RDN 作为治疗高血压的一种创新性手段,现有证据表明在原发性高血压人群中具有降低血压作用,尤其是对于那些药物控制不佳的高血压患者,是重要的辅助降压治疗手段。此外,已有一些非随机对照临床研究显示,RDN 具有较好的长期安全性和有效性。然而,其中一些临床试验结果的不确定性和部分研究设计的局限性,使得这一疗法的广泛应用仍存争议,未来可在严格的患者选择标准、标准化操作技术、优化对照组设计、扩大样本量、增加长期随访、统一结局指标等方面进行改进,以获得更多高质量的研究,全面

评估 RDN 的临床获益及其在高血压管理中的地位。总之,随着研究的不断深入,RDN 有望成为高血压治疗的一项重要补充,但其临床应用推荐级别需基于严格的、更大样本量的、中远期的循证医学证据。

### 参考文献

- [1] Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines [J]. *Hypertension*, 2020, 75 (6): 1334-1357.
- [2] Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system and hypertension: new evidences[J]. *Auton Neurosci*, 2022, 238: 102954.
- [3] Azizi M, Saxena M, Wang Y, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: the RADIANCE II randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 329(8): 651-661.
- [4] Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 trial [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10361): 1405-1416.
- [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] 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.
- [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] 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.
- [9] 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.
- [10] 李月平, 卢成志, 蒋雄京, 等. 经皮去肾神经治疗高血压中国专家科学声明 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2023, 31 (12): 881-893.
- [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] 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.
- [13] Lauder L, Mahfoud F. Adherence to antihypertensive medication in renal denervation trials: new studies, old problems? [J]. *Hypertens Res*, 2023, 46 (11): 2543-2544.
- [14] Pathak A, Rudolph UM, Saxena M, et al. Alcohol-mediated renal denervation in patients with hypertension in the absence of antihypertensive medications [J]. *EuroIntervention*, 2023, 19 (7): 602-611.
- [15] Kandzari DE, Weber MA, Pathak A, et al. Effect of alcohol-mediated renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive medications: primary results from the TARGET BP I randomized clinical trial [J]. *Circulation*, 2024, 149 (24): 1875-1884.
- [16] 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 (RADIOSOUND-HTN) [J]. *Circulation*, 2019, 139 (5): 590-600.
- [17] Ogoyama Y, Abe M, Okamura K, et al. Effects of renal denervation on blood pressure in patients with hypertension: a latest systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials [J]. *Hypertens Res*, 2024, 47 (10): 2745-2759.
- [18] 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.
- [19] Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial [J]. *J Hypertens*, 2016, 34 (8): 1639-1647.
- [20] 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.
- [21] Kandzari DE, Townsend RR, Kario K, et al. Safety and efficacy of renal denervation in patients taking antihypertensive medications [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82 (19): 1809-1823.
- [22] Wang J, Yin Y, Lu C, et al. Efficacy and safety of sympathetic mapping and ablation of renal nerves for the treatment of hypertension (SMART): 6-month follow-up of a randomised, controlled trial [J]. *EClinicalMedicine*, 2024, 72: 102626.
- [23] 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.
- [24] Sharp ASP, Sanderson A, Hansell N, et al. Renal denervation for uncontrolled hypertension: a systematic review and meta-analysis examining multiple subgroups [J]. *J Hypertens*, 2024, 42 (7): 1133-1144.
- [25] Messerli FH, Schoenenberger-Berzins R, Messerli AW. Why the lack of enthusiasm for renal denervation? [J]. *J Hypertens*, 2024, 42 (7): 1145-1146.
- [26] Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (42): 3474-3482.
- [27] Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial [J]. *Lancet*, 2022, 399 (10333): 1401-1410.
- [28] Zeijen VJM, Feys L, Nannan Panday R, et al. Long-term follow-up of patients undergoing renal sympathetic denervation [J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111 (11): 1256-1268.
- [29] Sesa-Ashton G, Nolde JM, Muelle I, et al. Catheter-based renal denervation: 9-year follow-up data on safety and blood pressure reduction in patients with resistant hypertension [J]. *Hypertension*, 2023, 80 (4): 811-819.
- [30] Al Ghorani H, Kulenthiran S, Recktenwald MJM, et al. 10-Year outcomes of catheter-based renal denervation in patients with resistant hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81 (5): 517-519.
- [31] 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*, 2024, 42 (5): 801-808.
- [32] Booth LC, Nishi EE, Yao ST, et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep [J]. *Hypertension*, 2015, 65 (2): 393-400.
- [33] Singh RR, McArdle ZM, Ludica M, et al. Sustained decrease in blood pressure and reduced anatomical and functional reinnervation of renal nerves in hypertensive sheep 30 months after catheter-based renal denervation [J]. *Hypertension*, 2019, 73 (3): 718-727.

- [34] Kario K, Böhm M, Mahfoud F, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction patterns after renal denervation in the SPYRAL HTN-OFF MED trial [J]. *Circulation*, 2018, 138(15):1602-1604.
- [35] Kario K, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Long-term reduction in morning and nighttime blood pressure after renal denervation; 36-month results from SPYRAL HTN-ON MED trial [J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(1):280-288.
- [36] 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.
- [37] Gosse P, Cremer A, Pereira H, et al. Twenty-four-hour blood pressure monitoring to predict and assess impact of renal denervation; the DENERHTN study (renal denervation for hypertension) [J]. *Hypertension*, 2017, 69(3):494-500.
- [38] Cai H, Fang Z, Lin R, et al. Insight on efficacy of renal artery denervation for refractory hypertension with chronic kidney diseases; a long-term follow-up of 24-hour ambulatory blood pressure [J]. *J Interv Cardiol*, 2022, 2022:6895993.
- [39] Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension; data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(2):93-100.
- [40] Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Renal denervation in high-risk patients with hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(23):2879-2888.
- [41] Fengler K, Rommel KP, Lapusca R, et al. Renal denervation in isolated systolic hypertension using different catheter techniques and technologies [J]. *Hypertension*, 2019, 74(2):341-348.
- [42] Kordalis A, Tsiachris D, Pietri P, et al. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension; a meta-analysis [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(8):1614-1621.
- [43] Dai Z, Yu S, Zhao Q, et al. Renal sympathetic denervation suppresses ventricular substrate remodelling in a canine high-rate pacing model [J]. *EuroIntervention*, 2014, 10(3):392-399.
- [44] Eriguchi M, Tsuruya K, Haruyama N, et al. Renal denervation has blood pressure-independent protective effects on kidney and heart in a rat model of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(1):116-127.
- [45] Sanders MF, Reitsma JB, Morpey M, et al. Renal safety of catheter-based renal denervation; systematic review and meta-analysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(9):1440-1447.
- [46] Xia M, Liu T, Chen D, et al. Efficacy and safety of renal denervation for hypertension in patients with chronic kidney disease; a meta-analysis [J]. *Int J Hyperthermia*, 2021, 38(1):732-742.
- [47] Ott C, Mahfoud F, Mancia G, et al. Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease; results from the Global SYMPPLICITY Registry with follow-up data of 3 years [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(2):304-310.
- [48] Burnier M. Renal denervation for patients with chronic kidney disease and resistant hypertension; effective and safe but still not the panacea [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(2):208-210.
- [49] Solbu MD, Miroslawska A, Norvik JV, et al. Kidney function and markers of renal damage after renal denervation. Does method of measurement matter? The reshape CV-risk study [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(5):954-962.
- [50] Wang Y, Rijal B, Xu M, et al. Renal denervation improves vascular endothelial dysfunction by inducing autophagy via AMPK/mTOR signaling activation in a rat model of type 2 diabetes mellitus with insulin resistance [J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(10):1227-1243.
- [51] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure; an individual participant-level data meta-analysis [J]. *Lancet*, 2021, 397(10285):1625-1636.
- [52] Lauder L, Kandzari DE, Lüscher TF, et al. Renal denervation in the management of hypertension [J]. *EuroIntervention*, 2024, 20(8):e467-e478.
- [53] Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(20):1871-1880.
- [54] Castillo Rodriguez B, Secemsky EA, Swaminathan RV, et al. Opportunities and limitations of renal denervation; where do we stand? [J]. *Am J Med*, 2024, 137(8):712-718.
- [55] Silvino A, Floriano I, Bernardo WM. Renal denervation by radiofrequency in patients with hypertension; systematic review and meta-analysis [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2024, 70(4):e2023D704.

收稿日期:2024-06-15