

中国自主研发去肾神经术器械治疗高血压临床试验数据的特色

王沛坚¹ 陈威² 董徽³ 马为^{4,5}

(1. 成都医学院第一附属医院心血管内科, 四川 成都 610500; 2. 福建医科大学省立临床学院 福州大学省立医院心血管内科, 福建 福州 350001; 3. 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院心血管内科, 北京 100037; 4. 北京大学第一医院心血管内科, 北京 100034; 5. 北京大学第一医院心血管疾病研究所超声心动图中心实验室, 北京 100034)

【摘要】 经皮去肾神经术(RDN)是继治疗性生活方式改善以及药物治疗之外的第三种降压手段。目前,国内已经完成了三项 RDN 临床研究, Iberis-HTN 研究、Netrod-HTN 研究以及 SMART 研究。三项研究均入选了未控制的高血压人群,进行射频 RDN 治疗,分别采用 6 个月时的 24 小时动态血压、诊室收缩压和复合终点(包括诊室收缩压达标率 < 140 mmHg)以及抗高血压药物负荷指数作为重要终点。初步证明了中国人进行 RDN 治疗的有效性和安全性。三项研究也显示了中国特色。在器械设计方面,无论是 Iberis® 多电极肾动脉射频消融导管具有经桡动脉路径行 RDN 的功能,还是 SyMapCath®™ 导管具备肾神经标测/选择性消融的特点以及 Netrod® 网状多电极肾动脉射频消融导管都与国外设计有所不同。国内临床研究设计所提出的药物负荷指数方法也逐渐被认可。期待进一步开展 RDN 的基础、临床研究,促进高血压以及相关疾病的治疗。

【关键词】 高血压;去肾神经术;降压治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.10.004

Characteristics of Clinical Trial Data of Hypertension Treatment with Renal Denervation Devices Independently Developed in China

WANG Peijian¹, CHEN Wei², DONG Hui³, MA Wei^{4,5}

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China; 2. Provincial Clinical Medicine College of Fujian Medical University, Department of Cardiology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou University Affiliated Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian, China; 3. Department of Cardiology, National Center for Cardiovascular Diseases and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China; 4. Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 5. Echocardiography Center Laboratory, Cardiovascular Disease Research Institute, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Renal denervation (RDN) is the third method of antihypertension in addition to therapeutic lifestyle improvement and medication. At present, three RDN clinical studies (Iberis-HTN study, Netrod-HTN study and SMART study) have been completed in China. All three studies enrolled uncontrolled hypertension patients for radiofrequency RDN treatment. 24-hour ambulatory blood pressure, office systolic blood pressure, and composite endpoints including office systolic blood pressure control rate (< 140 mmHg) and antihypertensive drug composite index at 6 months were used as primary endpoints, respectively. The efficacy and safety of RDN in Chinese were preliminarily proved. Three studies also show Chinese characteristics. In terms of device design, Iberis® multi-electrode renal artery radiofrequency ablation catheter has the function of RDN via radial artery route. SyMapCath®™ catheter has the characteristics of msRDN and Netrod® multi-electrode renal artery radiofrequency ablation catheter is different from foreign designs. The antihypertensive drug composite index proposed in domestic clinical trial is recognized by other trials. We look forward to further basic and clinical RDN research to promote the treatment of hypertension and related diseases.

【Keywords】 Hypertension; Renal denervation; Antihypertensive therapy

共同第一作者: 王沛坚, 陈威

通信作者: 马为, E-mail: kmmawei@sina.com

高血压是导致心血管疾病死亡的主要原因之一^[1]。中国 2018 年流行病学调查^[2]显示,高血压的知晓率、治疗率呈现明显上升的趋势,但控制率为 13.4%~14.8%。近年来,针对难治性高血压和药物控制不佳的高血压,经皮去肾神经术 (renal denervation, RDN) 治疗高血压研究取得了长足进步,有望成为继治疗性生活方式改善以及药物治疗之外的一种新的降压治疗方式。该技术的核心原理是通过经皮导管技术,利用射频能量^[3]、超声能量^[4]、冷冻能量^[5]或化学药物^[6]等方式,毁损肾动脉外膜神经,降低肾交感神经的过度激活,从而降低全身交感神经活性和血压水平。系列临床试验^[7]已验证 RDN 在降压方面的有效性和安全性。基于此,多个国家与地区已相继更新了高血压治疗的相关指南共识^[8,9],正式将 RDN 作为药物治疗效果不佳的高血压患者的治疗选择之一。

目前,在全球范围内,射频和超声 RDN 产品已经获得美国食品药品监督管理局批准在美国上市。中国自主研发的 RDN 创新产品,基本与国际同步开展了降压随机临床试验。现主要聚焦于国内目前完成的三项 RDN 临床研究^[10], Iberis-HTN 研究 (NCT02901704)、Netrod-HTN 研究 (NCT03261375) 以及 SMART 研究 (NCT02761811),文章全面介绍了这些研究的数据特点,旨在为同行提供参考和评估。

1 Iberis-HTN 研究

1.1 设备特点

Iberis-HTN 研究采用的 Iberis® 多电极肾动脉射频消融导管和多通道肾动脉射频消融仪由中国上海百心安公司下属的 AngioCare 安通医疗提供。Iberis® 多电极肾动脉射频消融导管凭借其自膨式头端设计和连续分布的 4 电极结构,不仅具备较强的径向支撑力还显著提升了消融效率。此外,导管外径 < 4 Fr,能够兼容 6 Fr 指引导管和 0.355 6 mm 导丝,这种设计使其对不同直径、不同形状的肾动脉适应性良好。Iberis® 多电极射频消融导管同时具备经桡动脉和经股动脉入路的能力,是目前唯一能够经桡动脉行 RDN 治疗的导管产品。相较于传统的股动脉途径,经桡动脉治疗不仅极大地提高了患者的舒适度,而且降低了多种并发症的风险,如穿刺部位血肿、假性动脉瘤、动静脉瘘以及严重出血等,从而进一步提升了整体治疗的安全性和去肾神经的效率。

1.2 临床研究设计

Iberis-HTN 研究由中国医学科学院阜外医院牵头,主要研究者为高润霖院士和蒋雄京教授,由国内 16 家中心在 2017 年 6 月—2023 年 1 月共同完成。该

研究是一项前瞻性、多中心、随机、双盲、假手术对照临床试验,旨在评估 Iberis-RDN 导管系统在原发性高血压患者(经过标准化三联抗高血压药物治疗后血压仍未控制)中的治疗有效性与安全性。研究对象年龄为 18~65 岁,至少连续 4 周接受固定药物种类以及品牌的标准化三联抗高血压药物治疗但血压仍未达标。采用 1:1 的随机分配,将患者分为 RDN 或假手术组。Iberis-HTN 研究的主要有效性终点为术后 6 个月 24 小时平均收缩压较基线的变化。次要有效性终点为术后 6 个月:(1)24 小时平均舒张压较基线的变化;(2)诊室血压的控制率[诊室血压 < 140/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 3 kPa)];(3)诊室收缩压较基线的变化;(4)高血压药物种类及剂量的变化。安全性终点包括手术成功率、手术并发症、全因死亡、主要不良心血管事件以及肾脏不良事件。

1.3 研究结果

该研究最终入组 217 例高血压受试者。其中 RDN 组 105 例(98.1%)、假手术组 104 例(94.5%)完成了 6 个月的随访。主要有效性终点结果显示,相较于假手术组[降低(3.0 ± 13.0) mmHg],RDN 组术后 6 个月平均 24 小时动态收缩压[降低(13.0 ± 12.1) mmHg]降幅更大。经基线调整后,两组间的收缩压差异为降低 9.4 mmHg (95% CI - 12.8 ~ -5.9, $P < 0.001$)。次要有效性终点结果显示:(1)术后 6 个月,RDN 组 24 小时平均舒张压较假手术组多降低 4.95 mmHg (95% CI - 7.49 ~ -2.42, $P = 0.0002$);(2)RDN 组诊室收缩压和舒张压分别较假手术组多降低 6.37 mmHg (95% CI - 10.5 ~ -2.3, $P = 0.0025$) 和 5.11 mmHg (95% CI - 8.18 ~ -2.04, $P = 0.0012$);(3)RDN 组诊室血压的控制率显著优于假手术组 (55.7% vs 37.7%, $P = 0.085$);(4)该研究采用尿检评估患者服用抗高血压药的依从性,结果显示两组患者术后 6 个月和基线服用抗高血压药的种类无统计学差异。

在安全性方面,RDN 组中发生 3 例主要不良心血管事件,2 例冠状动脉血运重建,1 例患者出现操作相关并发症(穿刺部位血肿,经及时处理后,该患者未遗留后遗症)。假手术组发生 1 例冠状动脉血运重建。在随访期间,两组均未观察到与器械或手术相关的其他重大安全事件。

1.4 数据特色及研究点评

该研究的数据特点主要表现在以下三个方面。第一,研究采用了 24 小时动态血压监测作为终点指标,有效排除了白大衣效应,从而更准确地评估了 RDN 治疗的效果。在数据分析阶段,对有效日间和夜

间测量数据提出了明确要求,确保了数据的准确性和可靠性。第二,Iberis-HTN 研究确保了充足的样本量和研究的代表性。研究覆盖 16 个不同地域的中心,并涵盖了广泛年龄范围(18~65 岁)的高血压患者群体。第三,该研究在保障患者安全的前提下,尽量保持患者术前与术后的服药情况一致,仅在必要时进行药物调整,以客观反映降压效果。从术前 4 周筛选到术后 6 个月,所有患者均被要求服用指定厂家指定品牌的三种抗高血压药,不得随意更改用药情况,从而避免了不同抗高血压药对患者血压下降的影响。通过尿检等手段,对患者的服药依从性进行了严密监控,确保研究期间患者按规定服药。

2 Netrod-HTN 研究

2.1 设备特点

Netrod-HTN 研究采用了中国上海魅丽纬叶医疗科技有限公司研发的 Netrod® 网状多电极肾动脉射频消融系统。该系统可以主动控制导管直径,适应不同直径的肾动脉主干以及分支血管(3~12 mm),确保电极高效贴壁,轴向离散度小,从而有效扩大消融区域,使射频能量精准作用至靶点位置。另外,Netrod® 系统的 6 电极设计呈 360°螺旋排布,实现了全方位覆盖,提升了消融效率。同时,该系统为温控消融,具有阻抗、功率多重保护机制,确保安全、稳定的治疗效果。

2.2 临床研究设计

Netrod-HTN 研究是一项前瞻性、多中心、随机、假手术对照试验,主要研究者为周玉杰教授。采用优效性设计,对已使用大于等于 2 种抗高血压药且剂量稳定大于等于 4 周的诊室血压 $\geq 150/90$ mmHg 且 $< 180/110$ mmHg、24 小时动态血压收缩压 ≥ 135 mmHg 的未被控制高血压患者在知情同意后进行筛选。所有符合条件的患者首先进入标准化药物(硝苯地平控释片+氢氯噻嗪)的导入期,如血压仍然未达标,则随机分为 RDN 组和假手术组。

Netrod-HTN 研究的主要有效性终点为术后 6 个月诊室收缩压相对基线水平的变化。次要有效性终点包括术后 6 个月:(1)诊室舒张压相对基线水平的变化;(2)24 小时动态血压相对基线水平的变化;(3)诊室收缩压达标(90 mmHg \leq 收缩压 < 140 mmHg)患者的百分率;(4)诊室收缩压下降 ≥ 5 mmHg 的比率。

安全性终点为临床试验中的安全性事件发生率,这些事件包括但不限于:肾动脉狭窄或夹层、穿刺部位并发症、严重的血管并发症、重大的心脑血管事件及全因死亡等。

2.3 研究结果

Netrod-HTN 研究在 25 个临床中心共入组了

205 例患者,其中 139 例患者分配到 RDN 组,66 例患者分配到假手术对照组。主要有效性终点结果显示,与基线相比,术后 6 个月 RDN 组的诊室收缩压降幅显著优于假手术对照组[降低(25.2 ± 13.9) mmHg vs 降低(6.2 ± 12.5) mmHg, $P < 0.000 1$]。次要有效性终点的研究结果显示:(1)术后 6 个月诊室舒张压降幅显著优于假手术对照组[降低(12.6 ± 9.0) mmHg vs 降低(2.5 ± 9.2) mmHg, $P < 0.000 1$];(2)术后 6 个月 24 小时动态血压监测,RDN 组的平均收缩压和舒张压降幅也显著高于假手术组[分别为降低(12.4 ± 12.4) mmHg vs 降低(3.7 ± 12.5) mmHg, $P < 0.000 1$;降低(6.4 ± 7.7) mmHg vs 降低(1.3 ± 7.4) mmHg, $P < 0.000 1$];(3)术后 6 个月时诊室收缩压的达标率在 RDN 组为 64.7%,而假手术对照组为 7.7%,两组之间具有显著的统计学差异($P < 0.000 1$);(4)RDN 组术后 6 个月时诊室收缩压降幅 ≥ 5 mmHg 的比率都显著高于假手术对照组(93.4% vs 60.0%, $P < 0.000 1$)。

在安全性方面,RDN 组和假手术对照组均未发生与器械相关的并发症。

2.4 数据特色及研究点评

Netrod-HTN 研究的优势及其数据特点主要体现在以下几个方面。首先,Netrod-HTN 研究吸取以往 RDN 研究的经验教训,设置标准药物,建立了药物基线,并通过尿液药物浓度检测来确保患者的服药依从性。这一设计使两组用药情况齐同可比,有效减少了组间药物使用的差异。所选用的钙通道阻滞剂联合利尿剂的标准给药方案,是高血压管理指南推荐的首选组合,这一组合对交感神经及肾素-血管紧张素-醛固酮系统影响较小^[11-12]。其次,Netrod-HTN 研究以诊室收缩压的降幅为主要有效性终点,这一选择符合 2018 年 12 月 5 日美国食品药品监督管理局循环系统设备专家组关于高血压治疗器械的会议纪要^[13]和 2023 年《ESC/EAPCI 临床专家共识:RDN 治疗成人高血压》^[14]的共识。虽然诊室血压不能排除白大衣高血压等的影响,但是诊室血压作为临床广泛应用的疗效评价指标,其降幅与临床事件结局直接相关,因此被视为临床终点的可靠替代评价指标^[15]。再次,Netrod-HTN 研究采用了优效性检验,这种设计使得 RDN 的优势得到了充分验证。最后,Netrod-HTN 研究的入组患者都是亚裔人群,普遍较为年轻,基线心率较快,体重指数较小。据美敦力 GSR 研究^[16]显示,亚洲人群可能对 RDN 的疗效应答更敏感,这也为 RDN 治疗在特定人群中的应用提供了有力的支持。

3 SMART 研究

3.1 设备特点

SMART 研究采用苏州信迈医疗研发的肾动脉标

测射频消融导管和配套使用的标测射频消融仪(肾神经标测/选择性消融系统 SyMapCath®/SymPioneer®),这一设备集引导、造影、刺激/标测、温控消融、手动灌注五大功能为一体。

鉴于肾动脉周围神经分布的复杂性,如何有效阻断引发血压升高的肾交感神经一直是 RDN 治疗高血压临床实践中的一大难点。如果能够通过刺激肾神经进行消融目标标测,进而选择性消融,可能会提高 RDN 的治疗效果。该系统采用的是 msRDN 理念,即标测(mapping)和选择性消融(selective)。在前期的研究^[17]中发现,对肾动脉进行刺激时,血压变化可以有 5 种表现,进而演变为 3 种不同的消融靶点,即热点、冷点和中性点。热点表现为电刺激后收缩压升高大于等于 5 mmHg,冷点为电刺激后收缩压下降大于等于 5 mmHg,而刺激后收缩压变化小于 5 mmHg 的为中性点。在进行 RDN 时,仅对热点进行消融。初次消融后再对该消融点重复刺激,如收缩压仍然升高大于等于 5 mmHg,再次对该点进行消融。消融后重复刺激该点判断收缩压是否升高,但无论是否升高,为确保安全均不进行第 3 次消融^[10]。该设备和理论对 RDN 术中的消融靶点和消融终点问题进行了创新性探索,仍需要进一步的基础和临床研究来验证。

3.2 临床研究设计

SMART 研究是前瞻性、多中心、随机、单盲、假手术对照研究,主要研究者为霍勇教授,该研究历时近 7 年。在 2016 年 11 月—2022 年 2 月,全国 16 家中心参与。研究主要入选标准为:(1)原发性高血压;(2)服用两种或两种以上抗高血压药至少 4 周后诊室收缩压仍保持在 150~180 mmHg;(3)未服 β 受体阻滞剂的情况下,静息心率 ≥ 70 次/min;(4)24 小时平均收缩压 ≥ 130 mmHg,或白天收缩压 ≥ 135 mmHg,或夜间收缩压 ≥ 120 mmHg;(5)高血压史超过 6 个月。主要有效性终点以 RDN 术后 6 个月患者的诊室收缩压达标率(< 140 mmHg)以及抗高血压药负荷指数作为复合终点,旨在探究 msRDN 治疗未控制高血压患者的安全性和有效性,并评估 msRDN 是否能在显著降低抗高血压药负荷的同时,将患者的诊室收缩压控制在达标范围内。

3.3 研究结果

SMART 研究最终入组 220 例受试者,其中 109 例被分配到 msRDN 组,110 例为假手术对照组。基线 msRDN 组和假手术对照组在抗高血压药的使用数量、类别和剂量方面均无显著差异。主要有效性终点显示,在术后 6 个月时,msRDN 组与假手术对照组诊室收缩压控制率满意,分别为 95.41% 和 92.73% ($P = 0.429$),达到非劣效性统计学显著差异($P < 0.001$)。

在药物负荷指数这一终点上,msRDN 组显著低于假手术对照组(4.37 vs 7.61, $P = 0.010$),证明 msRDN 可在控制患者诊室收缩压达标情况下显著降低抗高血压药负荷指数。而在血压降低方面,msRDN 组诊室收缩压降低 25.2 mmHg (95% CI 23.6 ~ 26.8, $P < 0.001$),诊室舒张压降低 13.0 mmHg (95% CI 11.4 ~ 14.6, $P < 0.001$)。关于消融参数,msRDN 组患者平均每侧肾动脉完成 8 个位点的标测,其中左右肾动脉热点分别为 3.7 和 4.0 个,二次消融每侧各 1.5 个位点。

SMART 研究安全性终点数据显示术后 6 个月随访时,两组患者均未发生死亡或严重肾功能损伤事件。两组间的不良事件发生率无显著差异。

3.4 数据特色及研究点评

SMART 研究是三项研究中第一个在国际学术期刊上发表了研究结果的 RDN 研究,相较于前面两项研究,更具有特色。首先,采用了标测/选择性消融的方法。这是中国学者首次提出的方法,创新性探索了 RDN 术中消融靶点和消融终点的问题。msRDN 有望提高手术患者的应答率,还可能通过减少消融点带来肾动脉壁损伤面积降低,从而提高安全性。其相关理论以及临床应用效果,还需要进一步的验证。其次,SMART 研究创新性地采用了药物负荷指数和降压达标率复合终点来评估 RDN 的效果,即保证降压达标的情况下,药物负荷指数的减少同样反映了 RDN 的治疗效果,符合临床实践和患者安全的实际需求。最后,该研究吸取了国际 RDN 系列研究中患者服药依从性干扰的教训,采用尿质谱技术评估患者服药依从性。

4 总结

目前国内已经完成的三项 RDN 临床研究均采用了射频消融的方法,入选了未控制的高血压人群。无论是单电极的 msRDN,还是多电极导管;无论是采用何种临床终点,包括 24 小时动态血压、诊室血压或者复合终点,均取得阳性结果。目前看来在国人中使用射频消融进行 RDN 治疗确实能够降低血压。但 Medtronic 和 Paradise uRDN 平台不同的是,这两个平台在更广泛的人群中,包括未服用抗高血压药、未控制的高血压、难治性高血压以及真实世界人群中验证了 RDN 的疗效。而国内目前的研究人群相对局限,仍有很多问题没有解决。

总之,国内目前已经完成的三项随机对照 RDN 降压临床研究充实了国际上现有的研究结果,进一步验证了 RDN 在国人中降压的有效性和安全性。这三项研究在器械设计和研究方法上与国外同类研究比较均有所创新。另外 RDN 临床效果是否存在种族差异也是一个值得探讨的话题,国人 RDN 降低血压水平大

于国外 RDN 系列研究,但是也不排除入组患者异质性因素有关,毕竟这三项研究目前均为孤本,尚未开展其系列研究,还需更多的进一步研究予以验证。目前对 RDN 知之有限,还有很多问题没有解决。伴随相关器械被批准上市后,国内 RDN 研究将会逐渐开展,需要积累临床数据,开展相关研究,逐步解决目前存在的挑战性问题。

参 考 文 献

- [1] 席朝军. 健康人群及高血压和糖尿病患者的臂间血压差异研究[D]. 江苏: 苏州大学, 2016.
- [2] 中国老年医学学会高血压分会, 北京高血压防治协会, 国家老年疾病临床医学研究中心, 等. 中国老年高血压管理指南 2023[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(6): 508-538.
- [3] 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.
- [4] Fengler K, Rommel KP, Kriese W, et al. 6- and 12-month follow-up from a randomized clinical trial of ultrasound vs radiofrequency renal denervation (RADIO SOUND-HTN)[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2023, 16(3): 367-369.
- [5] Ji M, Chen H, Shen L, et al. Validation of a novel renal denervation system with cryoablation: a preclinical study and case series[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7(2): 101-112.
- [6] 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.
- [7] 李敏, 范芳芳, 张岩, 等. 肾交感神经消融术治疗高血压的有效性及安全性荟萃分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2021, 29(7): 391-402.
- [8] Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)[J]. *J Hypertens*, 2023, 41(12): 1874-2071.
- [9] 李月平, 卢成志, 蒋雄京, 等. 经皮去肾神经术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.
- [10] 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.
- [11] de Champlain J, Karas M, Nguyen P, et al. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 1998, 16(11): 1357-1369.
- [12] Leenen FH, Myers MG, Joyner CD, et al. Differential effects of once-daily antihypertensive drugs on blood pressure, left ventricular mass and sympathetic activity: nifedipine-GITS versus felodipine-ER versus enalapril[J]. *Can J Cardiol*, 2002, 18(12): 1285-1293.
- [13] Khalid N, Rogers T, Shlofmitz E, et al. Overview of the 2018 US Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel Meeting on Device-Based Therapies for hypertension[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019, 20(10): 891-896.
- [14] 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.
- [15] Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 957-967.
- [16] 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.
- [17] Fudim M, Sobotka AA, Yin YH, et al. Selective vs. global renal denervation: a case for less is more[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(5): 37.

收稿日期: 2024-06-15

(上接第 879 页)

- [13] Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPPLICITY HTN-3 trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1314-1321.
- [14] Singh RR, McArdle ZM, Iudica 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.
- [15] Sharp ASP, Tunev S, Schlaich M, et al. Histological evidence supporting the durability of successful radiofrequency renal denervation in a normotensive porcine model[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(10): 2068-2075.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial[J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(8): e677-e685.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, et al. Alcohol-mediated renal denervation using the Peregrine system infusion catheter for treatment of hypertension[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(4): 471-484.
- [24] 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.
- [25] Ji M, Chen H, Shen L, et al. Validation of a novel renal denervation system with cryoablation: a preclinical study and case series[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7(2): 101-112.
- [26] Liu Z, Shen L, Huang W, et al. Efficacy and safety of renal denervation for Chinese patients with resistant hypertension using a microirrigated catheter: study design and protocol for a prospective multicentre randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9): e015672.

收稿日期: 2024-06-15