

当前不同去肾神经术的特点和存在的问题

亢园园¹ 罗淦元² 许建忠¹ 罗建方² 卢成志³

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科 上海市高血压研究所, 上海 200025; 2. 广东省人民医院心内科, 广东 广州 510030; 3. 天津市第一中心医院心内科, 天津 300110)

【摘要】 多个国家临床指南和专家共识均指出, 经导管肾动脉消融去肾神经术(RDN)治疗高血压是除了改善生活方式和药物治疗以外第三种抗高血压治疗方法。射频、超声、乙醇等多种不同方式的 RDN 器械被研发并开展了系列临床研究。现将详细分析这些不同 RDN 消融技术的基本特性、临床研究结果及存在的问题和争议, 并对未来的发展方向进行探讨。

【关键词】 去肾神经术; 射频; 超声; 高血压

【DOI】10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 10. 003

The Characteristics and Existing Problems of Different Renal Denervation Therapy

KANG Yuanyuan¹, LUO Songyuan², XU Jianzhong¹, LUO Jianfang², LU Chengzhi³

(1. Department of Hypertension, Ruijin Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Institute of Hypertension, Shanghai 200025, China; 2. Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510030, Guangdong, China; 3. Department of Cardiology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300110, China)

【Abstract】 With recent robust evidence from clinical trials and real-world data showing the safety and efficacy of both ultrasound and radiofrequency-based approaches, several clinical consensus statements or hypertension guidelines for the management of arterial hypertension on the catheter-based renal denervation (RDN) had been published, confirming RDN represents another treatment option for adult patients with uncontrolled hypertension. We reviewed the results from clinical trials based on these current RDN technologies, which including radiofrequency ablation, ultrasound ablation, alcohol injection and cryoablation, and discussed the controversy and future perspective of RDN for the treatment of hypertension.

【Keywords】 Renal denervation; Radio frequency; Ultrasound; Hypertension

高血压是导致心脑血管疾病最主要的危险因素, 有效控制血压可降低心脑血管事件的发生率。去肾神经术(renal denervation, RDN)是近年来高血压非药物治疗领域最重要的进展之一。RDN 通过降低交感传出神经和传入神经的活性来降低血压, 近十年来 RDN 的研究百花齐放, 抗高血压的有效性和安全性已得到广泛共识。因此, RDN 已经被国内外多个权威的高血压指南和专家共识推荐作为除改善生活方式和抗高血压药治疗之外的第三种治疗高血压的方法^[1-3]。

1 不同 RDN 技术的基本作用机制和特点

目前 RDN 的主要器械包括射频能量消融、超声能量消融、外膜乙醇化学消融和冷冻消融 4 种^[4-5], 不同能量来源的 RDN 消融技术各有千秋, 具有不同的优缺点。

点。图 1 和表 1^[6-10]详细展示了不同 RDN 技术的具体分类及其特点。然而, 在临床循证医学证据中, 射频能量消融技术展现出了最为充分的支持。

1.1 射频能量消融技术为目前的主流技术

射频能量消融技术的作用机制在于利用高频电流在肾动脉局部产生的阻抗性热效应, 从而破坏肾动脉外膜的交感神经, 进而达到治疗效果。射频消融是 RDN 治疗中应用最多的能量方式, 其发展主要经历了 2 个阶段。第一阶段是以美敦力 Symlicity Arch 和 FlexTM为代表的单电极导管时代, 2007 年开始应用这两种电极导管在人体验证了对高血压的疗效。2009 年发表的自身对照研究 SYMPPLICITY HTN-1^[11]和 2012 年发表的非盲随机对照试验(randomized controlled trial, RCT) Symlicity HTN-2^[12]证实了 RDN

基金项目: 上海市自然科学基金(21ZR1454100); 上海市公共卫生三年行动计划青年人才项目(GWV1-11. 2-YQ09)

通信作者: 许建忠, E-mail: jianzhongxv@outlook.com

的抗高血压效果和安全性良好。但 2015 年发表的随机假手术对照研究 SYMPPLICITY HTN-3^[13], 最终两组抗高血压疗效未达到统计学差异, 引发了对该疗法的极大争议。提示该疗法亟须革新, 可以在患者入选消融策略(仅仅在肾动脉主干消融)和消融设备进行改造(单头电极变为 Spyral™ 螺旋状自动膨胀式 4 电极)。2015 年美敦力研发了 Symplicity Spyral™ 4 电极消融导管, 开启了 RDN 治疗高血压的第二阶段。该导管可以进入不同形态甚至扭曲的肾动脉, 可充分消融主干和分支血管甚至副肾动脉。新一代 RDN 导管

Spyral™ HTN 系列研究^[6-8] 为 RDN 重新正名, 也为 RDN 最终能在介入高血压中的应用奠定了基础。射频 RDN 在临床实践和研究方面占据主导地位, 其技术成熟度和安全性均处于行业前列。因此, 2023 年底美国食品药品监督管理局批准 Symplicity Spyral™ RDN 系统用于经生活方式改善和抗高血压药物治疗后, 血压仍不能得到良好控制的高血压患者的辅助治疗; 2024 年 4 月中国国家药品监督管理局也批准该系统用于治疗难治性高血压和对抗高血压药物治疗不耐受的高血压患者。

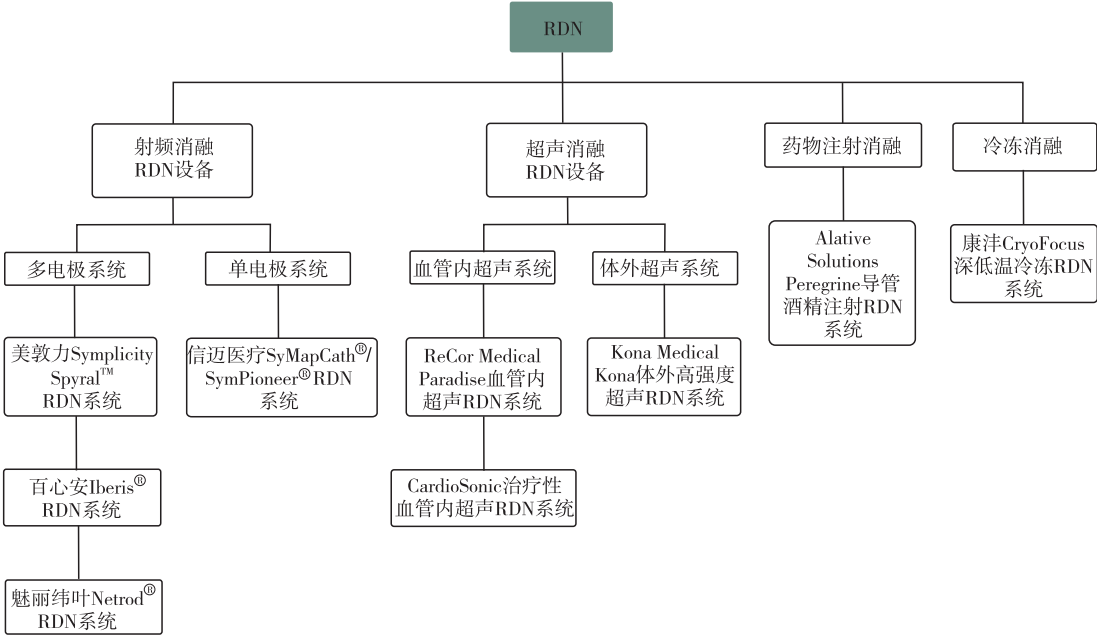


图 1 不同 RDN 技术的消融设备系统分组

表 1 不同射频消融系统的特点和优缺点

| 项目 | 美敦力 Symplicity Spyral™ | 信迈医疗 SyMapCath® / SymPioneer® | 魅丽纬叶 Netrod® | 百心安 Iberis® |
|------------|---|--|-----------------------------------|---|
| 导管设计特点 | 导管头端螺旋自膨胀式, 电极 4 象限分布 | 刺激/消融、温控, 手动灌注功能一体 | 电极网篮状自膨胀式, 电极 4 象限分布 | 导管头端圆环型自膨胀式, 电极 4 象限分布 |
| 电极数量和展开机制 | 4 个, 自膨胀 | 1 个, 操作手柄上刻度旋钮控制消融导管头端转动 | 6 个, 根据管径手动进退电极网篮, 可主动控制网篮直径 | 4 个, 自膨胀 |
| 电极材料 | 金 | 铂铱合金 | 316 不锈钢镀金 | 铂铱合金 |
| 指引导管兼容直径 | 6 Fr | 8 Fr | 8 Fr | 6 Fr |
| 可用路径和输送方式 | 股动脉, 通过 0.355 6 mm 导丝快速交换系统引导 | 股动脉, 指引导管头端 110° 可调弯, 无导丝引导 | 股动脉, 指引鞘管, 无导丝引导 | 股/桡动脉, 通过 0.355 6 mm 导丝快速交换系统引导 |
| 肾动脉直径和消融位置 | 3 ~ 8 mm, 主支 + 分支 | 直径 > 3 mm, 主支 (刺激/消融) | 3 ~ 12 mm, 主支 + 分支 | 3 ~ 8 mm, 主支 + 分支 |
| 消融功率和时间 | 功率 ≤ 6.5 W, 温控, 每次 60 s | 功率 8 W, 温控, 60 ~ 120 s | 功率智能控制, 温控, 120 s | 功率 5 ~ 8 W, 温控, 每次 60 s |
| 消融导管的技术特征 | 可以进入不同形态的肾动脉, 直径 > 3 mm 的肾动脉主干、一级分支和副肾动脉均可消融, 可以根据贴壁情况打开/关闭任一电极, 智能反馈 | 具有刺激肾神经/选择性“热点”消融肾神经的功能, 只在肾动脉主支消融 4 ~ 5 个“热点” | 6 个电极可同步消融, 根据贴壁情况打开/关闭任一电极, 智能反馈 | 可以进入不同形态的肾动脉, 直径 > 3 mm 的肾动脉主干、一级分支和副肾动脉均可消融, 可以根据贴壁情况打开/关闭任一电极, 智能反馈 |

续表

| 项目 | 美敦力 Symplicity Spyral™ | 信迈医疗 SyMapCath® / SymPioneer® | 魅丽纬叶 Netrod® | 百心安 Iberis® |
|-----------------|--|---|---|--|
| 循证医学证据 | 已完成多项前瞻性、随机、多中心、假手术对照 RCT 研究 ^[6-8] 。全球注册登记研究 GSR DEFINE ^[9] 已入组例数 3 000 余例,仍在进行中;GSR DEFINE 中国研究已经入组完成 | 研究设计:前瞻性、多中心、随机、假手术对照 RCT;入组例数 220 例;高血压类型:控制不佳的原发性高血压;SMART 研究 ^[10] 结果已在线发表 | 研究设计:前瞻性、多中心、随机、假手术对照 RCT;入组例数 205 例;高血压类型:控制不佳的原发性高血压;研究结果待发表(NCT03261375) | 研究设计:前瞻性、多中心、随机、假手术对照 RCT;入组例数 216 例;高血压类型:控制不佳的原发性高血压;研究结果即将在线发表(NCT02901704) |
| 美国食品药品监督管理局获批时间 | 2023 年 11 月 | — | 2021 年 7 月突破性器械认证 | — |
| 欧盟 CE 认证时间 | 2013 年 | — | 2020 年 | 2016 年 |
| 中国国家药品监督管理局获批时间 | 2024 年 4 月 30 日 | 创新医疗器械审批绿色通道,待批准 | 创新医疗器械审批绿色通道,待批准 | 创新医疗器械审批绿色通道,待批准 |

注:1 Fr=0.33 mm;RCT,随机对照试验;“—”表示无法获得。

中国近期成功完成了 3 项 RCT,均取得了积极的研究结果。这些研究分别由 3 家国内自主研发的公司进行,它们在消融导管的电极头端设计和路径规划等方面进行了创新性的改进(具体可见表 1)。

由信迈医疗研发的肾神经标测/选择性消融系统 SyMapCath® /SymPioneer®,将刺激/消融、温控和手动灌注等功能融于一体。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/心率的变化,若血压/心率上升,则被视为“热点”可以进行消融,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;通过上述方法从肾动脉远端至近端逐一位点进行标测和消融,以达到靶向性地去除肾交感神经,保留其他类别神经,并在手术台上即时验证手术效果。应用此导管进行的 SMART 研究^[10]提示有显著抗高血压效果。

Iberis® 是上海百心安第二代 RDN 系统,是目前全球唯一具有 CE 标志的兼容桡动脉入路和股动脉入路的 RDN 系统。与第一代单电极产品相比,Iberis® 可有效减少手术时间及患者和医生暴露在辐射下的风险,具有五大特点:(1)独特的环形头端设计和 4 个电极的 4 象限均匀分布,可以在肾血管内对交感神经形成 360°连续且均匀的高频率射频消融能量场,提升消融效率,确保对肾交感神经的完全阻断;(2)自膨式环形电极头端设计,可使导管在到达消融位置并撤回导丝后,随着血管构型而自动贴壁,环形头端设计可提供更优异的径向支撑力,使电极充分贴壁;(3)导管外径 <4 Fr,可为手术提供更优异的操作体验;(4)有双路径,经桡动脉术式可减少患者的创伤和恢复时间,更符合国内临床医生的手术习惯,经桡动脉术式更适合肾动脉主干向上开口的生理结构,当肾动脉主

干与腹主动脉长轴成角异常(如夹角 <60°等),经桡动脉术式可更轻松地到达肾动脉主干,为临床提供更优选择;(5)多通道的消融仪的智能控制系统,从血管温度和阻抗变化双维度进行监控,智能识别手术中的风险情况,杜绝对患者造成伤害的可能性。在 2023 年中国介入心脏病大会上公布的最新研究结果提示 RDN 组抗高血压效果显著,有望近期在国外杂志上发表。

上海魅丽纬叶 Netrod® 网状多电极肾动脉射频消融系统是一种独特的网篮状 6 电极射频消融系统,可实现连续能量场体块化高效温控消融,提供了良好的支撑力和全象限主动贴壁能力,使产品顺应性强,在血管中的贴壁性能优异,在不阻断肾脏血流的同时,可实现 3~12 mm 主支+分支+副肾动脉等不同直径血管的消融,并且 6 电极呈 360°螺旋排布,可实现点、线、面、体全方位立体消融,实现消融效率和消融效果更佳连续能量场。

射频 RDN 技术较为成熟,已通过多项安全性和有效性的临床试验验证,操作相对简便,医生可通过导管将射频电极放置在肾动脉的特定位置,通过高频电流产生热量来破坏交感神经,可以更准确地控制能量释放的位置和程度。不足之处在于,射频 RDN 的能量控制相对较为困难,因为高频电流产生的热量可能会扩散到非目标区域,导致对周围组织的损伤。此外,射频能量的释放可能受到组织阻抗等影响,导致能量分布不均匀。除此以外,约 1/3 的 RDN 患者术后抗高血压效果不明显^[6-8,10],原因不清楚,是否这部分患者的高血压病因中肾交感神经兴奋关联程度不高,或者因为消融不够彻底而导致神经没有彻底死亡,再或者是出现了肾神经的再生^[14-15],这仍是一个急需解决的难题。

1.2 超声能量消融技术为目前的第二大主流 RDN 技术

在超声消融方面,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 6 Fr 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,消融深度为 6 mm,并通过水循环球囊冷却血管壁以避免造成内膜损伤,已更新至第二代,优化了球囊冷却系统,缩短了治疗时间。其特征是在肾动脉主干以 360° 的能量投射方式,对肾动脉周围神经进行环形消融。采用球囊导管,球囊中心有圆柱形的压电晶体,通电后高频振动产生环周的超声波,周围组织接受超声波后发热以实现消融。并采用在球囊内循环冷却水保护的方式,从而能够进行环形消融不至于损伤血管内皮和血管壁平滑肌。超声球囊导管有 6 个不同的直径规格,每个直径规格差别为 0.7 ~ 1.0 mm。如果肾动脉主干近端和远端之间的直径差距 > 1.0 mm,就必须更换导管,因此会在手术中花费相当多时间用于更换导管以获得血管内径和导管球囊的完全贴壁。使用该器械的 RADIANCE-HTN 系列研究已完成 3 项,结果提示有显著抗高血压优势^[16-19]。但也有阴性结果的报道,REQUIRE 研究未达到主要疗效终点^[20]。虽然美国食品药品监督管理局于 2023 年 11 月批准了 Paradise™ 超声 RDN 系统用于高血压患者的辅助治疗,但要谨慎对待,其疗效仍需进一步研究予以验证。

Kona 系统是美国 Kona Medical 公司研发的一种体外超声消融系统,于体外应用高强度聚焦超声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,消除了基于导管的手术风险。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,实现边定位边治疗。代表性研究主要有 WAVE I ~ III 单臂研究^[21]和 WAVE IV^[22] 随机对照研究,安全性良好,但后者未能有效降低患者血压。

超声波消融有其独特优势:(1) 超声波有强的组织穿透力,可消融深度深,且作为机械波,声能可较好地沉积于神经组织中,更容易达到消融效应;(2) 为辐射环周消融,可避免消融位点不足;(3) 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,肾动脉狭窄风险更小;(4) 超声兼有成像、诊断和治疗的综合特点,可实现更为有效的消融策略;(5) 无需介入透视设备,对操作人员损伤小;(6) 体外超声消融可实现非侵入性治疗,对患者的潜在损伤更小。但是,超声消融的临床研究尤其真实世界研究还较少,也有其无法避免的缺点,例如超声分辨率有限,受肥胖及肋骨遮挡等因素影响,肾动脉很难完整显示,增

加术中定位难度;对操作技术水平要求更高,操作更为复杂,实施难度更大;同射频 RDN 一样,超声 RDN 缺乏明确的消融靶点及消融成功判定标准;超声消融也具有非靶器官及周围组织、皮肤损伤等缺点,但发生风险相对较低。

1.3 外膜乙醇注射消融技术

基于乙醇消融的 RDN 产品, Peregrine 系统是 Peregrine 公司在研究的一种乙醇介导的 RDN 产品组合,由 Peregrine 输液导管和无水乙醇组成,目的是使肾动脉周围的神经失活而降低血压。该系统通过股动脉进入肾动脉,通过导管末端的 3 根微型注射针向肾动脉外膜注射 0.3 ~ 0.6 mL 的 96% ~ 98% 脱水乙醇,以损伤血管外神经的方式实现去神经治疗;在肾动脉输送过程中,微型注射针预先回缩至不透射线的导管内,从而能够将导管安全输送至病患处。一旦输送到位,同时将 3 根微型注射针从导管释放出来,以将治疗药物直接控制递送到血管周围空间^[23]。2024 年 6 月发表的 TARGET BP I^[24] 提示,乙醇消融 RDN 组的术后 3 个月的血压较对照组下降。

与射频消融相比,乙醇消融 RDN 的优点有系统简单和成本低。没有设备成本,仅需一根一次性导管和一瓶乙醇。然而,乙醇可能会弥漫性地向周边、深处和远端扩散,这可能会影响或者破坏更多的交感神经。乙醇消融 RDN 的缺点是其作用缺乏控制性和选择性,因此增加了损害邻近组织的风险。

1.4 冷冻消融 RDN 为目前新兴的 RDN 消融技术,缺乏足够多的证据

冷冻消融 RDN 使用的原理是通过液态制冷剂的吸热蒸发,带走组织热量,使目标消融部位温度降低,从而达到损伤神经的效果。在用于治疗 6 例难治性高血压患者的研究中,术后 6 个月随访时患者血压明显下降,无不良事件^[25]。冷冻消融 RDN 相关的一项全国多中心的,随机假手术对照治疗难治性高血压的 RCT 临床试验(NCT02900729)^[26] 正在进行,期待最终的结果。

2 不同 RDN 技术存在的争议问题

2.1 RDN 抗高血压的有效性

对于目前的主流 RDN 技术,无论射频还是超声,虽有多项大型 RCT 研究^[6-8,16-19] 证实有一定的优于假手术对照组的抗高血压效果,但无论哪一个研究,均有约 1/3 的 RDN 患者对该疗法无应答、术后血压下降不明显,原因仍不清楚。因此,在筛选 RDN 患者时候,需要权衡利弊,严格按照专家共识^[4] 和指南^[3] 尽可能筛选可能应答的患者。RDN 应作为高血压患者改善生活方式和抗高血压药物治疗外的辅助抗高血压治疗

方法,而不是替代治疗方法。哪些高血压患者可以从 RDN 中获益是需要讨论的问题。

2.2 RDN 抗高血压的持久性

既往多个研究显示 RDN 可以 24 h 持续抗高血压。射频 RDN 最长随访时间为 10 年,抗高血压效果仍持续存在,但研究的随访结果可能受到患者的抗高血压治疗药物改变、服药依从性、生活方式改变等影响,且没有设计良好的对照组,也无心血管终点事件发生率的比较,结果解读要慎重。RDN 的抗高血压持久性与消融后的肾神经再生密切相关,但被消融的肾神经是否会再生与再支配目前仍无定论。目前,尚无确切证据表明高血压患者 RDN 术后肾神经是否会再生,是否对抗高血压持久性产生影响。

2.3 RDN 的安全性

RDN 的安全性已经在各大 RCT 临床研究中进行了广泛研究,不同种类的 RDN 器械的操作并发症发生率可能有些差异,其中美敦力的射频 RDN 导管的安全性数据最丰富。经导管 RDN 的围手术期的并发症有血管穿刺部位损伤、对比剂肾病、肾动脉损伤等。远期并发症比如继发于血管损伤和 RDN 术后的肾动脉狭窄和肾功能恶化也要考虑,但发生率极低。SYMPPLICITY 全球注册登记研究 GSR DEFINE 研究^[9]目前已经登记注册的 3 000 余例患者随访已超过 3 年,均未发现肾小球滤过率的下降,笔者单位参与的 GSR DEFINE 中国研究已入选 50 余例患者,随访超过 1 年的患者也未出现肾功能不全。

2.4 RDN 术中效果的评估方法

目前有部分研究展示了如何在 RDN 术中进行肾神经标测/靶向消融并确定消融终点,理论上可靠且有吸引力,但是仍无可靠方法直接标测肾交感神经信号与血压升降的关系,也无法标测肾交感神经的准确位置,更无法识别传入信号与传出信号,这是未来 RDN 研究的重点也是难点。目前大部分 RDN 相关研究的结果都提示无论近端还是远端消融都无法仔细分开交感神经和副交感神经,大多数研究均采用无差别消融,未见术后不良反应。

3 RDN 治疗高血压未来研究方向

射频和超声 RDN 的临床应用已积累了强有力的证据,证实了其长期有效性和安全性,但未来仍有许多值得探讨研究的方面:(1)对 RDN 有效应答的生物标志物或预测因素;(2)制定评分系统,有效筛选适合 RDN 的高血压患者;(3)RDN 术中效果的评价方法;(4)RDN 的心血管终点事件的获益;(5)进行大样本的长期随访,评估手术疗效和相应的 RDN 卫生经济学结果。

4 总结

RDN 技术多样化,但目前也缺乏切实可靠的头对头横向比较研究,无论哪一种 RDN 技术,仍存在一些待解决的关键问题,需要进一步探索肾脏及肾神经系统与高血压发生发展的机制。总而言之,RDN 正在改变高血压治疗的格局,从原来药物治疗向抗高血压药联合介入手术治疗转变,但是如何避免 RDN 手术中可能出现的心脑血管疾病并发症,则需要对所有的 RDN 操作者进行专业的培训。RDN 将进一步推动高血压诊治的规范化,提高抗高血压达标率,为中国高血压防治作出贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device therapy of hypertension [J]. *Circ Res*, 2021, 128(7):1080-1099.
- [5] Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, et al. Device-based therapies for arterial hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(10):614-628.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [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] 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.
- [12] Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial [J]. *Circulation*, 2012, 126(25):2976-2982.

(下转第 884 页)

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 (RADIOSOUND-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