

当前经导管去肾神经术治疗高血压面临的挑战

陈晓平¹ 左祥浩¹ 叶涛² 黄晶³ 蒋雄京⁴

(1. 四川大学华西医院心脏内科, 四川 成都 610041; 2. 厦门大学附属心血管病医院心血管内科, 福建 厦门 361006; 3. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 408599; 4. 中国医学科学院阜外医院心血管内科, 北京 100037)

【摘要】 随着降压疗效和安全性的循证证据累积, 经导管去肾神经术(RDN) 正成为高血压患者(尤其是药物难治性高血压) 一种新的治疗选择。但目前该技术仍存在平均血压降幅有限、治疗应答率不高、缺乏明确的术中神经消融靶标和消融终点, 以及心血管结局获益证据不足等关键问题。现系统地阐述目前 RDN 在高血压治疗领域面临的挑战, 有助于了解 RDN 技术发展现状和促使该技术未来的良性发展。

【关键词】 高血压; 去肾神经术; 高血压介入; 肾神经刺激

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.10.002

Current Challenges of Transcatheter Renal Denervation in the Treatment of Hypertension

CHEN Xiaoping¹, ZUO Xianghao¹, YE Tao², HUANG Jing³, JIANG Xiongjing⁴

(1. Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Cardiovascular Hospital of Xiamen University, Xiamen 361006, Fujian, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 408599, China; 4. Department of Cardiovascular Medicine, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

【Abstract】 With the accumulation of efficacy and safety evidence, transcatheter renal denervation (RDN) is becoming an important treatment option for hypertensive patients (especially for drug uncontrolled hypertension). However, at present, this technology still faces some key obstacles, such as limited mean blood pressure reduction, a low response rate, lack of clear intraoperative nerve ablation targets and procedural endpoints, as well as insufficient evidence of cardiovascular outcomes. This review systematically summarized the current challenges of RDN in the treatment of hypertension, which may contribute to understand the development status of RDN and promoting the future improvement of this technology.

【Keywords】 Hypertension; Renal denervation; Hypertension intervention; Renal nerve stimulation

尽管经导管去肾神经术 (renal denervation, RDN) 已基于循证医学证据成为高血压临床治疗的一种技术, 但目前仍面临平均降压幅度有限、部分患者治疗无应答、缺乏明确的神经消融靶标和疗效终点, 以及 RDN 对心血管及全身综合效应的不确定性等挑战, 这些问题尚未得到满意的解答。在探索中发现和解决这些问题, 必将改善 RDN 的疗效, 减少治疗的不确定性, 使其成为更受欢迎的高血压治疗选择。

1 RDN 治疗高血压的疗效变异性及适应人群筛选

RDN 的理论基础是通过破坏沿肾血管分布的交感传入和传出神经, 以减弱肾脏和全身交感神经活性, 从而降低血压^[1]。多项假手术组对照的临床研究^[2]显示, RDN 术后的 24 小时动态血压收缩压下降较假手术组多 4 ~ 6 mmHg (1 mmHg = 0.133 3 kPa) (相当于诊室血压 7 ~ 10 mmHg)。无论消融能量来源 (射频或超声) 以及消融策略 (主干消融或者主干加分支消融), RDN 治疗降压应答率为 60% ~ 70% (约有

基金项目: 国家自然科学基金科学仪器重大研制项目 (32127802)

共同第一作者: 陈晓平, 左祥浩

通信作者: 蒋雄京, E-mail: jiangxiongjing@163.com; 黄晶, E-mail: huangjing@cqmu.edu.cn

1/3 患者无应答)^[3]。较高的治疗不应答率是 RDN 术后平均血压降幅有限的重要原因之一。同时,在应答组内,个体间降压幅度变异较大(从数毫米汞柱至数十毫米汞柱不等)。目前对此疗效差异性的解释主要有两方面。(1)原发性高血压为多因素联合致病,其中交感神经过度激活仅为其主要机制之一。不同高血压患者交感神经活性不同,对高血压发病贡献大小存在差异,故而 RDN 降低交感神经活性带来的血压获益存在差异。对于 RDN 不应答者,交感神经激活可能并非其高血压主要致病因素,其可能为 RDN 的“天然抵抗者”。(2)由于 RDN 消融策略多为“黑箱手术”,术中无法实时标测肾交感神经,术后也不能即刻检查肾交感神经消融完成度,因此 RDN 降压疗效的变异有可能源于肾神经消融程度的差异。RDN 不应答者可能是由于肾交感神经消融不彻底所致。

目前随着超声消融的应用(环周消融且组织穿透性好,可破坏肾动脉主干大于 90% 的神经纤维^[4-5])以及消融策略的改进(主干+分支消融),在标准化手术程序下,新一代的 RDN 可以实现较程度的肾去交感神经状态,此时,仍有约 1/3 高血压患者血压无应答,故而考虑这部分人可能是非交感神经激活高血压患者,并没有 RDN 干预的基质^[3]。此外,在药物控制不佳的高血压患者中继发性高血压(尤其是原发性醛固酮增多症和肾动脉狭窄)为 10%~20%^[6-8]。所以,目前 RDN 领域面临的另一大挑战是如何识别 RDN 的适应人群,也就是如何识别出以高交感神经激活作为高血压主要发病机制的患者。

RDN 的最适人群筛选以及疗效预测是该领域的一大研究热点。根据既往高血压人群 RDN 意愿调查^[9]结果显示,高血压患者对 RDN 降压疗效的期望很高。而当前 RDN 技术较高的不应答率(约 1/3)和有限的平均降压疗效(平均 24 小时动态收缩压下降 4~6 mmHg)必然会影响高血压患者的手术意愿。同时,这也会影响 RDN 的卫生经济学效益和相应医保政策制定^[10],尤其是在当前各类抗高血压药疗效、安全性良好且价格相对低廉的背景下。所以,选择 RDN 适宜人群,提高 RDN 的降压应答,减少其疗效变异尤为关键。

既往临床研究显示,年轻^[11]、基线血压高^[12-13]、基线心率较快^[14](心率 ≥ 70 次/min)、不伴动脉硬化^[15-16]、肾素活性高^[17][血浆肾素 ≥ 0.65 ng/(mL·h)]的高血压患者 RDN 降压疗效更佳。而合并肥胖、慢性缺氧(如睡眠呼吸暂停低通气综合征患者,高海拔人群)等理论上伴有交感神经激活的高血压人群^[18-20]对 RDN 降压疗效的影响仍存在争议。上述临床指标在实践过程中仍存在以下问题:(1)各预测指标较为零

散,单一指标的疗效预测能力均有限;(2)真实临床诊疗环境中,如心率、肾素活性等指标,易受情绪、活动以及药物(如 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂)等因素影响。此外,上述临床指标均未能直接反映交感神经,尤其是肾交感神经活性。一项研究^[21]应用同位素稀释法测量了全身去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)外溢、肾脏 NE 外溢和心脏 NE 外溢,以区域化评估高血压患者不同器官的交感神经激活,从而验证静息心率能否作为交感神经系统的生物标志物。研究结果显示,高血压患者心率升高仅与心脏 NE 外溢直接相关,而与肾脏 NE 外溢无关。所以,其他器官的交感神经活性指标(如心率、肌肉交感神经活性)能否真实代表或者间接反映肾交感神经活性仍需进一步明确。故而在真实诊疗环境中,上述指标对 RDN 决策的影响有限,国内外指南也未用上述指标来设置 RDN 的禁忌标准。有研究者提出整合上述指标组建“交感神经活性评分体系”可能会改善单一指标预测能力不足的劣势,进而有助于 RDN 的受益人群识别,但是目前尚缺乏相关循证证据。随着各中心 RDN 队列的建立和样本量累积,未来将会有各种基于大样本的 RDN 疗效预测模型推出,期待其能更好地帮助临床医生识别 RDN 的适宜人群。

2 RDN 手术消融靶点与消融终点

由于目前缺乏术中即时、准确的选择性交感神经标测手段,故而主流的 RDN 手术消融策略为一种“黑箱手术”,即尽可能多地消融沿肾动脉分布的肾传入/传出神经,使肾脏较大程度实现“去神经支配”^[22]。为实现这一“完全消融”的目标,RDN 器械设计和更新主要为两方面:一是通过缩小消融导管直径以实现肾动脉主干+分支消融。解剖学研究表明,肾神经在进入肾血管分支后距内膜更近^[23],故而理论上进一步深入肾动脉分支(3 mm 以内)进行消融可更彻底地实现肾脏“去神经化”^[5]。二是利用超声能量优异的组织穿透性,对肾动脉主干进行更深度的神经消融。超声能量组织穿透性为 6~8 mm,理论上肾动脉主干超声消融可破坏 $>90\%$ 的肾神经纤维,以实现肾去神经化^[4]。RADIOSOUND-HTN 研究^[3]将 120 例难治性高血压患者以 1:1:1 随机分配至肾动脉主干射频消融组、肾动脉主干+分支射频消融组、肾动脉主干超声消融组。该研究术后 3 个月随访结果显示,肾动脉主干+分支射频消融组和肾动脉主干超声消融组之间降压幅度没有统计学差异。该研究从侧面印证了“肾神经消融完全性”对 RDN 降压疗效的影响。

但是,盲目追求肾神经的彻底消融会带来以下问题:首先,消融点位及消融时间的增加会增加肾动脉

壁损伤面积,以及继发于血管损伤的狭窄、夹层、穿孔、痉挛、闭塞等;其次,延长手术时间。此外,越来越多的解剖学和生理学研究证据^[23-25]表明,肾动脉周围除交感神经(升高血压)外,有可能存在副交感神经纤维(抑制血压升高)。目前多数 RDN 手术均为非选择性地消融肾神经,既往临床研究数据表明,部分高血压患者 RDN 消融术后血压不降反升,其潜在机制除季节性血压波动、抗高血压药调整等因素外,有可能与血压抑制性神经被消融破坏有关。故而肾神经“彻底消融策略”最主要的潜在问题是,可能会增加术后血压不降反升患者比例。

目前尚缺乏肾动脉交感神经术中直接标测手段,肾神经刺激(renal nerve stimulation, RNS)是目前较有前景的肾神经间接标测方法。由于肾动脉不同部位自主神经组成比例不同,故而通过低能量(射频或者超声能量)刺激后观察血压的反应模式来筛选出交感神经富集部位(“热点”,即刺激后血压升高),同时避开副交感神经或血压抑制性神经密集部位(“冷点”,即刺激后血压降低)来实现选择性靶向消融^[24,26]。一项在高血压昆明犬中开展的 RNS 指导下 RDN 消融研究^[27]显示,单纯消融“冷点”后,术后 4 周血浆 NE 水平升高、血压水平升高;而单纯消融“热点”后结果相反。中国原创的 SMART 研究^[28]采取 RNS 指导下选择性肾去交感神经消融,该研究共纳入 220 例患者,以 1:1 随机分配至选择性 RDN 消融组和假手术组。术后 6 个月随访结果显示,选择性 RDN 明显降低了高血压患者的药物负荷,尽管组间血压降幅并没有达到统计学差异。

RNS 除可以通过血压反应的类型提供术中消融靶点外,也可以为消融终点提供参考——消融后再刺激,血压升高反应消失或明显减弱,即达到肾交感神经消融终点^[29]。既往研究^[30]表明,RDN 消融前后 RNS 诱导的血压增幅差异越大者,RDN 术后血压降幅越大。另外一项来自台湾的研究^[31]前瞻性纳入 16 例接受射频 RDN 治疗的未控制高血压患者,研究结果显示 RDN 消融术后,RNS 刺激后收缩压(systolic blood pressure, SBP)增幅越小,术后 6 个月血压降幅越大。

由上可知,RNS 可一定程度上为 RDN 提供术中消融靶点以及程序终点,或许对精准肾交感神经消融具有重要意义。但目前 RNS 的应用仍存在以下问题。(1)RNS 后血压反应的干扰因素较多:全身麻醉时,麻醉药使神经处于深度抑制状态,血流动力学波动较小,不适合行 RNS;局部麻醉对肾神经传入传出通路影响较小,但是刺激时部分患者疼痛感受明显,理论上会干扰 RNS 的血压反应。故而 RNS 的血压变化能

否真实反映刺激部位交感神经的功能有待进一步探索。(2)判断“热点”依据刺激传入神经时产生的即刻血压反应,而对于传出神经对组织灌注和水钠潴留的长期血压调节效应,术中无法体现。而肾动脉消融疗效可能存在延迟现象,故而电刺激神经观察血压变化作为即刻判断结果的方法可能并不完全准确。(3)RNS 后即刻血压显著升高(有创 SBP 可大于 200 mmHg),可能会增加术中心脑血管事件风险(如脑出血等,尤其是老年、既往卒中病史等高危患者)。与“火力覆盖式”RDN 相比,RNS 指导下“精准消融”能否提高降压应答率,能否进一步减少肾动脉相关损伤,仍待进一步研究验证。

3 RDN 的心血管获益

RDN 治疗高血压的另一个未解决问题是,RDN 带来的血压降低能转化成多少的心血管获益。虽然 RDN 的降压有效性已有充分的循证证据^[2],但是由于目前 RDN 大范围临床应用时间较短,尚缺乏具有假手术组对照的 RDN 心血管获益直接证据。一项来自国内的研究^[32]共纳入了 60 例难治性高血压很高危组患者[平均年龄(50.37 ± 15.19)岁],行射频 RDN 术后随访(10.02 ± 1.72)年。结果显示,射频 RDN 术后 10 年该人群全因死亡率为 10%,心血管死亡率为 8.34%。这是首项报道 RDN 术后心血管事件的研究,但遗憾的是并无对照组心血管事件发生率数据,因此无法比较得出 RDN 的心血管获益。

RDN 的心血管获益证据必然随 RDN 临床应用时间而累积,但此过程中一个有趣的关注点是,RDN 的心血管/靶器官保护效应是否独立于降压疗效——即是否通过减少高血压患者全身交感神经过度激活而产生超越血压下降的额外获益。一项来自德国的研究^[33]利用超声心动图评估了 66 例难治性高血压患者射频 RDN(Flex 导管)术前和术后 6 个月的左心室大小、质量以及功能,并分析了其与术后 SBP 和心率变化的相关性。研究结果显示,RDN 术后 6 个月,左心室质量指数明显降低,心脏舒张功能显著改善,且上述改变与 RDN 术后血压和心率的改变并无统计学关联,这提示 RDN 术后心室逆重塑独立于血压获益。另一项研究^[34]利用心脏磁共振评估了 72 例难治性高血压患者 RDN 手术前后心脏结构和功能改变。研究结果显示 RDN 术后左心室质量指数降低,左室射血分数明显增加,左室环周应变(代表左室舒张功能)明显改善,且上述改变部分独立于血压变化。除心脏外,RDN 对高血压其他靶器官(肾脏和血管)的保护效应也有报道。一项单中心的前瞻性登记研究^[35]($n = 31$)表明,高血压患者 RDN 术后 12 个月,无论是血压应答组

还是无应答组,其白蛋白-肌酐比值均明显下降。另一项荟萃分析^[36]纳入 17 项 RDN 研究($n = 698$),表明 RDN 术后可降低高血压患者的脉搏波传导速度和增强指数,提示 RDN 可能改善高血压患者动脉硬化程度。另外,RDN 除了可缓解高血压靶器官损害外,对其他具有慢性交感神经系统激活参与的心血管疾病亦有辅助治疗效应,如减少心房颤动负荷、改善心力衰竭、减轻睡眠呼吸暂停综合征严重程度、缓解胰岛素抵抗等^[37]。

临床研究^[38-39]表明,RDN 可显著降低难治性高血压患者¹²³I-MIBG 闪烁显像所示的心脏交感神经过度驱动(心脏交感神经活动可降低 67%),且与血压改变无关。基础研究^[40]同样也表明,RDN 术后自发性高血压大鼠心房交感神经密度降低,并且左心房病理重塑减轻。以上研究结果提示,RDN 可能通过减少交感神经过度兴奋而产生独立于血压的靶器官保护作用。RDN 独立于降压反应的靶器官保护和心血管保护效应十分重要——这表明高血压患者即使 RDN 术后血压不应答,也能从其他机制(如减少交感神经过度激活等)实现临床获益。需要进一步的基础研究以阐明 RDN 对高血压靶器官保护机制(除血压降低带来的压力负荷减轻外,如减少交感神经激活、炎症反应以及改变神经内分泌激素水平等),以增进对 RDN 临床获益的认识。

4 RDN 面临的其他问题与挑战

目前根据肾动脉消融能量源不同,RDN 主要包括射频 RDN、超声 RDN、化学 RDN(如无水乙醇)以及新兴的激光 RDN 等。不同的消融能量各具优势和特色:射频 RDN 导管消融深度较浅,但射频能量应用成熟,可实现肾动脉分支消融以及通过多电极达到多靶点同时消融^[41];超声 RDN 目前主要针对肾动脉主干消融,超声能量组织穿透性良好、神经组织选择性较高^[42];乙醇 RDN 则通过肾动脉环周注射无水乙醇以实现肾血管周围肾神经消融,具有成本低、系统简单等优势^[43];激光 RDN 在消融时,消融导管并不与肾动脉壁直接接触,目前的临床前研究表明其具有与射频 RDN 相当的肾神经消融效率且对肾动脉内膜和中层损伤更小,临床应用前景广阔^[44-45]。各种 RDN 能量的比较优势尚需进一步临床探索和验证。

另外,在 RDN 术后管理方面,由于理论上 RDN 术后可能会造成肾动脉血管内膜损伤,有血栓形成风险,故欧洲心脏病协会高血压委员会和欧洲经皮心血管介入协会的临床共识声明^[46]中建议,RDN 围手术期需服用负荷剂量阿司匹林;RDN 术后 1 个月应每日服用 75 ~ 100 mg 阿司匹林。但关于 RDN 术后的抗栓

强度(单联抗血小板或者双联抗血小板)和疗程并未统一(从“不常规使用抗栓药物”到“双联抗血小板 3 个月”不等)。目前各医疗中心均以经验性用药为主,尚缺乏高质量循证证据。笔者期待未来更多高质量研究以探讨 RDN 术后不同抗栓方案下的血栓形成和出血风险,以制定最适的 RDN 术后抗栓策略。

此外,虽然微创介入 RDN 已显著减少外科 RDN 的副作用,但仍有出血、感染和动脉损伤风险。另外对于血管条件不适合介入治疗、不适合接触放射线(如备孕和妊娠)和对对比剂(如肾病和过敏)等的高血压患者,无创 RDN 是探索的另一个方向^[47-48]。从更深的层面思考,全面的 RDN 治疗是否会影响患者机体的应激代偿能力,以及增加老年患者体位性低血压的风险等,这些问题都需要进一步观察和更进一步的精准治疗。

5 总结

随着疗效和安全性的循证证据累积,RDN 正在成为高血压患者(尤其是药物难治性高血压)一种重要的治疗选择。在 RDN 技术不断临床推广的过程中,需要更多研究者发起的临床研究来探索 RDN 的最适人群,手术消融策略优化,从而增加其降压应答率和血压降幅。此外,RDN 的心血管结局获益、不同 RDN 能量源的比较优势、RDN 术后抗栓策略制定以及潜在的低交感神经风险也值得关注和研究。解决好这些关键问题,有利于 RDN 更健康地发展。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Vongpatanasin W, Addo T. The next chapter of renal denervation after US Food and Drug Administration approval [J]. *Circulation*, 2024, 149 (10): 760-763.
- [3] 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.
- [4] Sakakura K, Roth A, Ladich E, et al. Controlled circumferential renal sympathetic denervation with preservation of the renal arterial wall using intraluminal ultrasound: a next-generation approach for treating sympathetic overactivity [J]. *EuroIntervention*, 2015, 10 (10): 1230-1238.
- [5] Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic periaortic renal nerves in man [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (7): 635-643.
- [6] Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension [J]. *Annu Rev Med*, 2013, 64: 233-247.
- [7] 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.
- [8] Yang Y, Reincke M, Williams TA. Prevalence, diagnosis and outcomes of treatment for primary aldosteronism [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34 (2): 101365.
- [9] Zhang Z, Zhang X, Ye R, et al. Patient preference for renal denervation therapy

- in hypertension: a cross-sectional survey in Chengdu, China [J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(6):954-961.
- [10] Dorenkamp M, Bonaventura K, Leber AW, et al. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(6):451-461.
- [11] Tsioufis C, Ziakas A, Dimitriadis K, et al. Blood pressure response to catheter-based renal sympathetic denervation in severe resistant hypertension: data from the Greek Renal Denervation Registry [J]. *Clin Res Cardiol*, 2017, 106(5):322-330.
- [12] Fengler K, Rommel KP, Blazek S, et al. Predictors for profound blood pressure response in patients undergoing renal sympathetic denervation [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(7):1578-1584.
- [13] Reshetnik A, Gohlisch C, Scheurig-Münkler C, et al. Predictors for success in renal denervation—A single centre retrospective analysis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):15505.
- [14] 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.
- [15] Fengler K, Rommel KP, Kriese W, et al. Assessment of arterial stiffness to predict blood pressure response to renal sympathetic denervation [J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(8):e686-e694.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Lambert GW, Straznicki NE, Lambert EA, et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome—Causes, consequences and therapeutic implications [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 126(2):159-172.
- [19] Lv R, Liu X, Zhang Y, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):218.
- [20] Simpson LL, Stemberg M, Siebenmann C, et al. Mechanisms underpinning sympathoexcitation in hypoxia [J]. *J Physiol*, 2024 Mar 27. DOI: 10.1111/JP284579.
- [21] Esler M, Lambert G, Esler D, et al. Evaluation of elevated heart rate as a sympathetic nervous system biomarker in essential hypertension [J]. *J Hypertens*, 2020, 38(8):1488-1495.
- [22] Nair GKK, Massé S, Asta J, et al. The need for and the challenges of measuring renal sympathetic nerve activity [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(5):1166-1171.
- [23] van Amsterdam WA, Blankestijn PJ, Goldschmeding R, et al. The morphological substrate for renal denervation: nerve distribution patterns and parasympathetic nerves. A post-mortem histological study [J]. *Ann Anat*, 2016, 204:71-79.
- [24] Zhou H, Li Y, Xu Y, et al. Mapping renal innervations by renal nerve stimulation and characterizations of blood pressure response patterns [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(1):29-37.
- [25] Cheng X, Zhang Y, Chen R, et al. Anatomical evidence for parasympathetic innervation of the renal vasculature and pelvis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(12):2194-2210.
- [26] 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.
- [27] Liu H, Li Y, Zhou H, et al. Renal nerve stimulation identifies renal innervation and optimizes the strategy for renal denervation in canine [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):100.
- [28] 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.
- [29] Hoogerwaard AF, de Jong MR, Elvan A. Renal nerve stimulation as procedural end point for renal sympathetic denervation [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(3):24.
- [30] de Jong MR, Adiyaman A, Gal P, et al. Renal nerve stimulation-induced blood pressure changes predict ambulatory blood pressure response after renal denervation [J]. *Hypertension*, 2016, 68(3):707-714.
- [31] Huang HC, Pan HY, Wang TD. Renal nerve stimulation predicted blood pressure-lowering responses to percutaneous renal denervation [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2023, 16(2):e012779.
- [32] 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.
- [33] Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(18):1916-1923.
- [34] Mahfoud F, Urban D, Teller D, et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(33):2224-2231b.
- [35] Sousa H, Branco P, de Sousa Almeida M, et al. Changes in albumin-to-creatinine ratio at 12-month follow-up in patients undergoing renal denervation [J]. *Rev Port Cardiol*, 2017, 36(5):343-351.
- [36] 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.
- [37] Goyal A, Jain H, Verma A, et al. The role of renal denervation in cardiology and beyond: an updated comprehensive review and future directives [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2024, 49(2):102196.
- [38] Donazzan L, Mahfoud F, Ewen S, et al. Effects of catheter-based renal denervation on cardiac sympathetic activity and innervation in patients with resistant hypertension [J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(4):364-371.
- [39] Berukstis A, Vajauskas D, Gargalskaite U, et al. Impact of renal sympathetic denervation on cardiac sympathetic nerve activity evaluated by cardiac MIBG imaging [J]. *EuroIntervention*, 2016, 11(9):1070-1076.
- [40] Selejan SR, Linz D, Mauz M, et al. Renal denervation reduces atrial remodeling in hypertensive rats with metabolic syndrome [J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117(1):36.
- [41] Kiuchi MG, Carnagarin R, Schultz C, et al. Update on advanced interventional neuromodulatory approaches to lower blood pressure [J]. *Heart*, 2023, 109(23):1734-1740.
- [42] Chernin G, Szwarcfiter I, Bausback Y, et al. Renal sympathetic denervation system via intraluminal ultrasonic ablation: therapeutic intravascular ultrasound design and preclinical evaluation [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(5):740-748.
- [43] 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.
- [44] Vakhrushev AD, Condori Leandro HI, Goncharova NS, et al. Laser renal denervation: a comprehensive evaluation of microstructural renal artery lesions [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2023, 306(9):2378-2387.
- [45] Hwang J, Shin H, Jung M, et al. Investigations of laser-assisted renal denervation for treatment of resistant hypertension [J]. *Lasers Surg Med*, 2024, 56(7):664-672.
- [46] 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.
- [47] Cai X, Yang Y, Shen Y, et al. Noninvasive stereotactic radiotherapy for renal denervation in a swine model [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(13):1697-1709.
- [48] Schmieder RE, Ott C, Bramlage P. Non-invasive renal denervation: update on external ultrasound approaches [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(6):48.