

• 综述 •

肾动脉交感神经消融治疗难治性高血压的临床进展

黄刚 王泉龙 胡咏梅 刘剑雄

【摘要】 顽固性高血压是以血压难以控制、并发症多、预后差为特点,是高血压治疗领域的难点。肾动脉消融(renal denervation)旨在通过消融肾脏交感神经来尝试降压。现就其临床试验研究现状作一综述。

【关键词】 高血压; 肾动脉交感神经消融

Advances in renal denervation for resistant hypertension treatment HUANG Gang, WANG Xiao-long, HU Yong-mei, LIU Jian-xiong. Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610017, China

Corresponding author: LIU Jian-xiong, Email: steven.ljx@vip.163.com

【Abstract】 As a key challenge of treatment hypertension treatment, resistant hypertension is characterized with blood pressure which is hard to control, more complications and poor prognosis. Renal denervation is a way to lower blood pressure by radiofrequency. This review summarizes its current researches and future clinical application.

【Key words】 Hypertension; Renal denervation

难治性高血压,是指同时接受包括利尿剂在内的三种不同机制足量降压药物治疗后,血压仍难以控制,或至少需要四种药物才能使血压达标的高血压。患者依从性欠佳、不恰当的药物剂量不足或组合,药物所致高血压是多数血压控制不佳的主要原因。顽固性高血压的发病率在高血压人群中约为5%~10%^[1]。但通过规范化的治疗,顽固性高血压患者中仍有10%血压不能达标^[2-3]。相比一般的降压达标的高血压患者,顽固性高血压患者的心脑血管疾病如脑卒中、心肌梗死、心力衰竭、肾功能不全和总死亡等的风险是其2倍之多^[4]。面对如此严峻的挑战,寻找控制血压的新手段成为临床医师的必然选择。肾动脉交感神经消融术(renal denervation, RDN)则是在此背景下应运而生的一种有创性的尝试性手段。本文着重就RDN的临床应用、降压效果、安全性等方面进行综述。

一、RDN的研究现状

早在20世纪二三十年代,交感神经切除术已经被尝试运用于治疗严重高血压患者。交感神经切除术为临床中难以治疗的高血压患者提供了一个选择,但早期的非选择性交感神经切除术常伴随较为严重的并发症(直肠和膀胱功能障碍及体位性低血压等)^[5],上述严重并发症可能是这一外科手术式未能广泛运用于临床的原因之一。

直至20世纪60年代Kannel提出心血管疾病危险因素^[6]这一概念之前,学界普遍未曾认识到血压增高会增加整体心血管疾病发病的风险,而在随后 β 受体阻滞剂,钙通道拮抗剂,血管紧张素酶抑制剂,血管紧张素受体拮抗剂等各类药物的开发

和临床试验奠定了如今药物治疗高血压的基础,但即便药物种类及配伍多样化仍未能充分解决顽固性高血压和某些特定疾病血压控制的难题。RDN是经肾动脉毁坏肾动脉壁周围的交感神经传出和传入神经纤维,从而降低肾脏及全身交感神经活性。发展RDN则是为了解决此难题的一个大胆尝试。

(一) RDN治疗顽固性高血压

RDN治疗顽固性高血压在临床研究报道之前,并没有基础的动物实验关于RDN病理生理等方面的文献发表。最早的尝试来自澳大利亚的Krum教授等,他们于2009年发表首个RDN尝试治疗顽固性高血压临床研究Symplicity HTN (Symplicity Hypertension)-1的结果^[7]。该研究纳入了50例顽固性高血压患者,对肾动脉造影后可行消融术的45例患者[诊室血压均值177/101 mm Hg,肾小球滤过率均值 $81 \text{ ml} \cdot (\text{min})^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,服用降压药物4.7种]进行RDN,术后维持术前降压方案,结果显示消融者术后1、3、6、9、12个月血压分别下降14/10, 21/10, 22/11, 24/11和27/17 mm Hg。而对部分受试者随访24个月时患者的诊室血压降低了32/14 mm Hg。Symplicity HTN-1研究的重要性在于它提示了RDN在人体的可行和降压有效,降压效果至少可以维持2年^[8]。

随后的Symplicity HTN-2是RDN治疗顽固性高血压的首个多中心随机对照前瞻性研究^[9],该研究入选106例患者,随机分为消融组($n=52$)和对照组($n=54$)。消融组血压均值178/97 mm Hg,对照组178/98 mm Hg。术后6个月消融组患者血压平均降低32/12 mm Hg,对照组平均改变1/0 mm Hg。消融组收缩压降低10 mm Hg以上的患者比例达84%,而对照组为35%。其中有20%的患者减服降压药物。Symplicity HTN-2进一步明确了Symplicity HTN-1的发现,肯定了肾血管消融的可行性和降压效果。

在Krum等的开创性研究之后,RDN的研究出现方兴未艾

之势。最近一项系统评价^[10]纳入了19项($n=683$, 包括2项随机对照研究, 4项病例对照研究, 和13项非对照病例研究)RDN的研究, 分析发现消融术后收缩压下降 $18\sim 36$ mm Hg, 舒张压下降 $9\sim 15$ mm Hg, 但术后12个月观察到降压疗效的仅有5个研究, 其中, 在不同随访时间点接受RDN的患者收缩压控制于 140 mm Hg以下的约为48%。其中44%~54%的患者术后用药数量无减少。纳入的三项研究($n=236$)中, 有10%~20%的患者需减少降压药数量, 而同时也有10%~25%的患者需要增加用药数量。而另外一项纳入12个研究($n=561$)的Meta分析^[11]显示, 与药物对照组相比, 消融组术后3个月和6个月的收缩压/舒张压可降 $20.82/7.62$ mm Hg和 $28.9/11.04$ mm Hg。而与自身前后相比, RDN后3个月和6个月的收缩压和舒张压分别可降低 $22.79/9.13$ mm Hg和 $25.01/10.04$ mm Hg, 但纳入此Meta分析的各个研究间的异质性较大。在线发表的最新文章^[12]纳入了欧洲RDN网络协作研究中10个中心共109人, 除了肯定了RDN的短期降压疗效外, 还发现基线血压越高, RDN后血压降幅越大; 基线肌酐水平越高, 24 h动态血压术后改善可能性越小, 血压无降低的可能性越大。

慢性肾脏病患者的血压常常在多种药物、超大剂量联合用药的情况下仍难以控制。许多研究均将严重肾功能受损的患者排除在外, 但有学者反其道而行之, 有研究^[13]纳15例平均血压为 $174/91$ mm Hg的终末期肾病患者(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) 3~4期, 肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) 31 ml · (min)⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹接受RDN后随访12个月, 血压下降 $33/19$ mm Hg, 而肾功能较术前无恶化。新近一项纳入24例基础血压为 $186/108$ mm Hg的慢性肾脏病患者研究^[14]显示, 肾血管消融后6个月血压降至 $135/88$ mm Hg, 且平均eGFR较术前的 64.4 ml · (min)⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹增加至 85.4 ml · (min)⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹, 尿蛋白肌酐比 48.5 mg/g降至 15.7 mg/g。而欧洲RDN网络协作研究^[12]却发现基线肌酐水平高的患者消融后血压降低的可能性较低, 似乎与上述研究存在矛盾之处, 但研究纳入的受试者的eGFR平均水平在 76.5 ml · (min)⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹, 这能否完全解释上述情况尚待研究进一步明确。若RDN能改善慢性肾脏病患者血压这一发现能在大规模临床试验中进一步得到验证, 则可以以为慢性肾脏病的综合治疗提供新思路。

目前RDN尝试治疗顽固性高血压的绝大多数研究为非随机对照非设盲研究, 无假手术对照, 样本量小, 随访期短。RDN对顽固性高血压患者长期降压效果尚待研究进一步明确。诸多研究报道的RDN降压幅度参差不齐, 降压药物增减不一, 可能与研究对象异质性有关。已有的研究对RDN手术过程如器械, 消融能量, 靶点数目等有所描述, 但均未对手术本身进行定量评估。手术过程与个人经验是否对消融疗效有影响值得考虑。2011年Atherton等^[15]对5例人体肾动脉组织学研究发现, 约50%的肾交感神经分布于距肾动脉管腔内壁 $0.5\sim 1.0$ mm的血管壁中, 90%的交感神经在距肾动脉管腔内壁 2.0 mm的血管壁内, 约有近80%的肾交感神经分布于肾动脉中远端。这一人体组织学上的发现对RDN具体操作具有重要的提示作用。同年动

物研究结果的发表则姗姗来迟^[16], 采用Simplicity Catheter System对猪进行RDN后, 肾脏交感神经损伤主要表现为神经的纤维化, 纤维结缔组织替代神经束膜, 以及神经外膜和神经束膜的增厚, 而10%~25%的血管壁中层和外膜的纤维化, 及外弹力膜的轻度断裂。上述研究为RDN提供了一定的形态学依据。

(二) RDN无反应

部分患者对RDN无反应, 若以RDN术后诊室收缩压下降 <10 mm Hg为无反应, 据现有的研究^[8-9, 17]结果其比例约为8%~37%, 欧洲RDN消融网络协作研究^[12]中, 术后6个月诊室血压收缩压降至 140 mm Hg以下, 术后收缩压降低 10 mm Hg以上, 术后血压无降低的比例分别为22.9%、55.6%、22.9%; 24 h动态血压收缩压降至 130 mm Hg以下, 术后收缩压降低 10 mm Hg以上, 术后血压无降低的比例分别为14.7%、31.2%、34.9%。究其原因可能有患者选择不恰当, 如继发性高血压患者(原发性醛固酮增多症)极可能对RDN无反应, 消融手术无效, 交感神经过度激活参与患者血压增高有限等有关。也有报道一例79岁患者初次RDN后血压从 $170/100$ mm Hg降至 $130/80$ mm Hg, 在未减少口服药的情况下一年后血压又上升至 $190/70$ mm Hg, 接受再次RDN术后3个月血压稳定于 $130/77$ mm Hg^[18]。RDN无反应这一现象值得进一步关注。

(三) 安全性

Simplicity HTN-1拓展研究中^[8]长期随访的患者($n=153$)中, 仅4例出现与手术过程相关的并发症, 包括3例假性动脉瘤和1例肾动脉夹层, 随访1年, 肾功能稳定, 无明显恶化。随后进行的Simplicity HTN-2中^[9], 术后心动过缓比较常见, 共7例, 部分需要阿托品处理, 有1例假性动脉瘤, 1例需要处理的术后低血压, 还有1例背痛。同样, 所有受试者未发现肾功能改变的迹象, 肾血管影像学检查没有发现与手术相关的肾动脉狭窄等。系统评价^[10]综合了近期的研究发现纳入分析的19个研究中, 均无有肾功能损害的报道, 不良事件多与手术过程相关, 包括假性动脉瘤, 肾动脉夹层, 低血压, 心动过缓, 背痛/腹痛等。而新近也有学者^[19]纳入了24例平均年龄78岁的老年顽固性高血压患者进行RDN, 术后6个月诊室血压下降约 $19/11$ mm Hg, 肾功能无恶化, 其中37.5%的患者降压药物有减少。

(四) RDN的其他探索

RDN治疗思路的延展目前仍围绕着抑制交感神经的过度兴奋这一主题。目前的探索主要集中于如下几个领域。

1. 代谢综合征: 一项样本量为50例的研究^[20]发现, RDN后3个月除了血压水平显著降低以外, 胰岛素敏感性明显增加, 血浆空腹血糖, 胰岛素及C肽水平降低。同时, 另外一项研究^[21]纳入10例平均年龄约50岁的患者, 行RDN后6个月, 其口服葡萄糖耐量试验后的2 h血浆血糖和糖化血红蛋白明显降低。同样, 有报道^[22]多囊卵巢综合征患者接受肾血管消融后, 除血压得到控制后, 其胰岛素敏感性增加了近17.5%。

2. 慢性心力衰竭: 一项研究^[23]对28例高血压患者行肾血管消融术后6个月, 发现其室间隔厚度及左心室重量指数较术

前都明显下降。另外一项^[24]纳入7例平均年龄69岁的慢性心力衰竭患者行RDN,6个月后其血压下降无统计学意义,肾功能无恶化,但患者主观心力衰竭症状及6 min步行试验有明显改善,但左心室射血分数无改善。

3. 睡眠呼吸暂停综合征:有研究^[21]纳入10例睡眠呼吸暂停综合征患者,进行RDN后6个月,患者睡眠呼吸暂停症状明显改善,血压也得到控制。

4. 心律失常:一项在急性心肌梗死猪模型进行的研究发现,暂时阻断冠状动脉左前降支20 min后再通,RDN组猪中的室性早搏,室颤发生率均显著低于对照组^[25]。而动物实验^[26]也发现,RDN降低房颤的心室率,降低房颤恢复窦律后房室结传导时间,且也有持续性房颤患者行RDN后心室率得到控制的报道。对房颤患者的研究^[27]($n=27$)显示,患者($n=14$)接受RDN联合肺静脉隔离术后12个月,血压下降约25/10 mm Hg,房颤复发率更低,无房颤复发率为69%。而对照组的无房颤复发率仅为29%。

二、临床策略

欧洲高血压学会(European Society of Hypertension,ESH)2012年对RDN的立场声明^[28]建议应该严格筛选适合行RDN的患者,并在有经验的医院采用安全性、有效性得到临床试验证实的器械进行。据最近美国一纳入1756例高血压患者的回顾性研究^[29],按Symplcity HTN-3的筛选标准,仅仅有0.8%的患者适合行RDN,其中70%是女性,而且全是黑人,目前尚无国人这方面数据。ESH推荐的临床策略是:第一步排除继发性高血压、假性顽固性高血压,及影响降压或可去除的其他因素(睡眠呼吸暂停综合征、肥胖、高盐饮食等);第二步在选择RDN前优化降压方案,至少用药3种,包括一种利尿剂和醛固酮拮抗剂;第三步评估肾功能及肾血管情况。基于RDN是有创性的措施来抑制交感神经过度兴奋,有学者^[30]更认为患者选择RDN前应该使用 α 受体阻滞剂联合 β 受体阻滞剂来优化降压方案。此看法并不无道理,优化降压方案某种程度上可以减少RDN无反应的概率。2013年8月发表的国际专家共识声明^[31]总体认为目前有限的临床试验数据显示RDN短期降压效果及安全性可以接受,应该在改善生活方式联合优化的降压方案基础上严格选择RDN手术病例,该声明也首次提到了RDN抗凝和抗血小板治疗。中国高血压联盟目前^[32]对RDN持更为谨慎的立场,认为此技术尚处于临床研究阶段,不适合做临床广泛推广。

三、挑战

RDN研究目前面临如下问题待进一步解决:(1)RDN是否需要规范术中操作及术后处理流程,临床试验对RDN术后肾动脉是否狭窄,肾功能是否恶化等多有着墨,鲜有关注对肾血管壁(包括内皮)的损伤是否需要处理及如何处理;(2)RDN去交感神经是否具有永久性,单侧RDN与双侧RDN对肾交感神经活动的抑制有无差异,其降压疗效能否独立于药物;(3)降压疗效及安全性是否能长期维持,目前临床试验随访期最长的仅3年;(4)消融术后血压无反应现象;(5)RDN对心血管疾病死亡率,整体心血管疾病风险的影响;(6)手术的花费-效益比;(7)手术对患者生活质量的影响;以及(8)RDN是否可

以进一步用于肾动脉狭窄或某些继发性高血压的患者?(9)目前RDN多数研究采用射频消融进行,而且多选Symplcity导管系统,其他导管系统如Vessix系统,Oneshot系统,EnligHTN系统,冷盐水灌注导管,其他方法如血管内超声消融(Paradise系统),药物消融(Bullfrog导管)的效果,安全性等的差异都值得进一步探讨。

基于已发表研究试验设计的局限性,如非随机,无对照,缺乏盲法等,目前尚在进行中的RDN研究则可弥补上述不足,主要的研究包括:随机对照单盲研究Symplcity-HTN 3研究(NCT01418261),随访预期3年的随机对照研究INSPiRED研究(NCT01505010),设置空白手术对照的随机双盲研究DEPART研究(NCT01522430),评估RDN对心衰患者影响的Symplcity HF研究(NCT01392196),以及评估RDN对代谢综合征患者影响的DREAMS研究(NCT01465724)等。这些研究或许能帮助解答目前RDN的诸多困惑之处。

参 考 文 献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010年. 中国高血压杂志, 2011, 19: 701-743.
- [2] Papademetriou V, Tsioufis K, Gradman A, et al. Difficult-to-Treat or Resistant Hypertension: Etiology, Pathophysiology, and Innovative Therapies. *Int J Hypertens*, 2011, 2011: 438198.
- [3] Acelayado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens*, 2012, 14: 7-12.
- [4] Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 2340-2346.
- [5] Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *The Lancet*, 1953, 28: 403-408.
- [6] Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1961, 55: 33-50.
- [7] 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. *The Lancet*, 2009, 373: 1275-1281.
- [8] Symplcity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*, 2011, 57: 911-917.
- [9] Symplcity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplcity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *The Lancet*, 2010, 376: 1903-1909.
- [10] Gosain P, Garimella PS, Hart PD, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension a systematic review. *J Clin Hypertens*, 2013, 15: 75-84.
- [11] Davis MI, Filion KB, Zhang D, et al. Effectiveness of Renal Denervation Therapy for Resistant Hypertension A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 231-241.
- [12] Persu A, Jin Y, Azizi M, et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens*, 2013.
- [13] Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 1250-1257.
- [14] Kiuchi MG, Maia GL, de Queiroz Carreira MA, et al. Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and

- resistant hypertension. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2114-2121.
- [15] Atherton DS, Deep NL, Mendelsohn FO. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system A human postmortem histologic study. *Clin Anat*, 2012, 25: 628-633.
- [16] Rippy MK, Zarins D, Barman NC, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100: 1095-1101.
- [17] Ukena C, Mahfoud F, Spies A, et al. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 2846-2851.
- [18] Lambert T, Nahler A, Leisch F. Redo of percutaneous renal denervation in a patient with recurrent resistant hypertension after primary treatment success. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81: E255-258.
- [19] Ziegler AK, Bertog S, Kaltenbach B, et al. Efficacy and safety of renal denervation in elderly patients with resistant hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013.
- [20] Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*, 2011, 123: 1940-1946.
- [21] Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*, 2011, 58: 559-565.
- [22] Schlaich MP, Straznicky N, Grima M, et al. Renal denervation a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome. *J Hypertens*, 2011, 29: 991-996.
- [23] Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 901-909.
- [24] Davies JE, Manisty CH, Petraco R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol*, 2013, 162: 189-192.
- [25] Linz D, Wirth K, Ukena C, et al. Renal denervation suppresses ventricular arrhythmias during acute ventricular ischemia in pigs. *Heart Rhythm*, 2013, 10: 1525-1530.
- [26] Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al. Renal sympathetic denervation provides ventricular rate control but does not prevent atrial electrical remodeling during atrial fibrillation. *Hypertension*, 2013, 61: 225-231.
- [27] Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1163-1170.
- [28] Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH Position Paper: Renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*, 2012, 30: 837-841.
- [29] Hayek SS, Abdou MH, Demoss BD, et al. Prevalence of Resistant Hypertension and Eligibility for Catheter-Based Renal Denervation in Hypertensive Outpatients. *Am J Hypertens*, 2013.
- [30] Sánchez-Chaparro MA, Valdivielso P, González-Sántos P. Comment on ESH position paper: renal denervation--an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*, 2012, 30: 2441-2442.
- [31] Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, et al. International Expert Consensus Statement Percutaneous Transluminal Renal Denervation for the Treatment of Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 2031-2045.
- [32] 蒋雄京, 孙宁玲, 张宇清, 等. 中国高血压联盟关于经皮经导管射频消融去肾交感神经治疗难治性高血压的立场与建议. *中国高血压杂志*, 2013, 21: 491-423.

(收稿日期: 2013-12-02)

(本文编辑: 张岚)

黄刚, 王泉龙, 胡咏梅, 等. 肾动脉交感神经消融治疗难治性高血压的临床进展 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(24): 11581-11584.

中华医学会