

中国高血压联盟关于经皮经导管 射频消融去肾交感神经术治疗 难治性高血压的立场与建议

近年来,经皮经导管射频消融去肾交感神经术(renal denervation, RDN)治疗难治性(顽固性)高血压的临床研究在国际上相继开展,国内部分医疗单位也采用该技术陆续开展了相关的研究工作。但因该技术为一种新的有创治疗方法,临床研究时间尚短,还缺乏长期疗效和安全性资料,国内外学者对其可否进入临床应用的认识存在不同程度的分歧^[1]。为规范国内开展 RDN 治疗难治性高血压的临床研究,避免无序、无效,防止滥用,中国高血压联盟多次组织相关领域的专家集体讨论,征求各方意见,尤其考虑正反两方面的观点,并收集国内外的研究资料进行研判,提出在我国开展 RDN 治疗难治性高血压的立场与建议。

1 背景

《中国高血压防治指南 2010》指出,在改善生活方式的基础上,应用了足量或最佳剂量合理联合的 3 种降压药物(包括利尿剂)后,血压仍未达标,或至少需要 4 种药物才能使血压达标时,称为难治性高血压^[2]。目前难治性高血压实际患病率难以确定,根据一些大样本的抗高血压临床试验结果推算,其患病率占高血压人群的 5%~10%。有研究表明,难治性高血压患者的脑卒中、心肌梗死、心力衰竭、肾功能不全和总死亡等不良事件的相对风险是血压控制较好者的 2.3 倍^[3]。因此,临床上一一直在寻找新的治疗手段,希望能够有效、安全、持久地控制难治性高血压。虽然有研究显示,即使在已确诊的难治性高血压患者中,通过规范化的药物和非药物治疗,90%以上的患者的血压可以有效控制或达标^[4],但多药联用的依从性和非药物治疗的持久性问题是难治性高血压稳定达标的最大障碍。RDN 治疗难治性高血压正是在这样的背景下应运而生。

2 RDN 的病理生理依据

许多研究表明,交感神经过度激活不仅是高血压发生和维持的关键因素^[5-6],而且在代谢综合征、糖尿

病、充血性心力衰竭、终末期肾病和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等疾病的发生发展中亦可能起着重要的促进作用。因此,抑制交感神经的过度激活被认为是治疗难治性高血压及其相关并发症的一个重要靶点。在 20 世纪 50 年代前,由于临床上缺乏有效的高血压治疗药物,外科医师曾尝试切除内脏交感神经治疗严重高血压,但出现了较大的不良反应,如严重的体位性低血压以及肠道、膀胱、勃起等功能障碍,该治疗方法逐渐被淘汰^[7-8]。近几十年来,由于经皮经导管射频消融器械的飞速发展,对内脏交感神经进行微创选择性射频消融在技术上已能实现。

肾脏是人体调节血压的重要器官。肾交感神经分为传出纤维和传入纤维,其中传出纤维过度激活产生和分泌过多的去甲肾上腺素,使肾血管收缩致肾血流量减少,进而激活肾素血管紧张素醛固酮系统,导致血管收缩、水钠重吸收增多;传入纤维的过度激活可通过中枢交感神经系统使全身交感神经活性亢进,从而引起肾脏、心脏和血管等靶器官的结构与功能改变,导致高血压加剧和充血性心力衰竭等^[9]。因此,理论上去肾交感神经可降低肾脏局部和全身的交感神经活性。肾交感神经纤维绝大部分以藤绕树式经肾动脉主干外膜进出肾脏,这一解剖特点决定了可通过微创技术选择性消融大部分肾交感神经纤维。RDN 技术是通过插入肾动脉的射频导管释放能量,透过肾动脉的内、中膜选择性毁坏外膜的肾交感神经的传出和传入纤维,降低肾脏局部及全身的交感神经活性发挥作用。

RDN 技术进入临床研究已近五年。虽然全球已积累了上千例的治疗病例,但由于临床研究的病例尚少,且缺乏长期心血管并发症及安全性方面的结果,临床医师和患者在对这项技术充满期待的同时,也有许多疑问和担心。

3 RDN 的临床疗效和安全性

临床研究证实了 RDN 确实可以显著减低肾脏局部、肌肉乃至整个机体交感神经活性^[10-11]。Krum 等^[10]于 2009 年最早报道了 50 例 RDN 治疗难治性高血压患者的研究结果。随后,该研究进一步扩大样本量至 153 例,并进行延长到 2 年的随访(renal sympathetic den-

中华高血压杂志编辑部

ervation in patients with treatment-resistant hypertension, Symplicity HTN-1)^[12]。结果显示,18 例随访到 24 月的患者的诊室血压降低了 32/14 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。其中 92% 的患者对治疗有反应(定义为术后诊室收缩压降低幅度 ≥ 10 mm Hg)。其后,2010 年报道了一项多中心、前瞻性、随机对照的研究(Symplicity HTN-2)^[13]。该研究在 24 个中心共纳入 106 例难治性高血压患者分为 2 组:RDN 组在术后仍坚持多种降压药物的联合治疗,对照组前 6 月只用多药联合治疗(6 月后部分患者行 RDN)。术后 6 月随访时,诊室血压在 RDN 组从基线的 178/96 mm Hg 降低了 32/12 mm Hg,而对照组诊室血压基本未变(+1/0 mm Hg)。两组患者降压疗效的差异在术后 1 月时开始出现,在整个研究中这种差异都存在。术后 6 月时对部分患者的 24 h 动态血压监测显示,RDN 组血压降低 11/7 mm Hg,对照组降低 3/1 mm Hg。随访 6 月后,药物治疗对照组中有 35 例患者愿意接受 RDN 治疗,在这些行 RDN 治疗的患者中也同样看到了类似的明确的降压效果。但这一临床试验的对照组没有进行假手术,并非理想状态的对照组。目前美国组织进行的 Symplicity HTN-3 也是一项多中心、前瞻性、RDN 与药物随机对照的研究,样本量扩大到 500 余例,并且在 RDN 组内随机设立假手术组,这一研究的结果将有助于进一步明确 RDN 的疗效和安全性。

除降压研究外,小样本的研究和个案报道亦提示,RDN 对胰岛素抵抗^[14-15]、睡眠呼吸暂停综合征^[16]、室性心律失常^[17]、终末期肾病^[18]等存在交感神经过度激活的疾病有益,而且这种作用可能不依赖血压的降低。

在安全性方面,RDN 因其微创,高度选择性作用于肾交感神经,不影响腹部、盆腔和下肢的交感神经,故该方法具有手术不良反应较小,无全身不良反应,恢复时间快等优点。与操作相关的并发症和不良反应的发生情况^[10,12-13]:约 3% 的患者发生动脉内导管操作相关并发症,包括:股动脉假性动脉瘤、血肿和肾动脉夹层,经适当处理均无后遗症。RDN 射频能量传递中主要不良反应为术中、术后短暂的明显腹部疼痛,系射频能量损伤肾动脉外膜所致,使用镇静镇痛剂如吗啡、芬太尼、咪达唑仑等可缓解。小部分患者射频过程中有一过性的心动过缓伴血压下降,可能系疼痛诱发的迷走神经反射,需要静脉推注阿托品和升压药治疗。

随访期间并发症和不良反应发生情况:随访期间,未发现与 RDN 相关的肾动脉狭窄、动脉瘤和动脉夹层。在 1 年随访中,Symplicity HTN-1 无死亡,Symplicity HTN-2 有 2 例死亡,但与 RDN 本身无直接关系;估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)无论与术前比较还是两组间比

较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。未发现明显的体位性低血压。最近 Ukena 等^[19]的研究显示,术后 3 月患者静息和最大运动耐量时的血压均较基线时明显下降,且运动后 2 min 血压较基线时亦明显降低。虽然静息心率较术前有所下降,但运动后最大心率和心率的增加与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。而且,术后 3 月心率恢复时间明显缩短。该研究提示 RDN 并不影响生理性心肺功能,不损伤机体对应激的反应能力。

4 关于 RDN 临床应用的不同观点

自与 RDN 有关的研究正式发表以来,学术界对于 RDN 的机制、疗效、安全性和应用前景等表达了不同的看法和意见,并提出了诸多质疑,归纳起来主要有以下几点:①高血压发病机制复杂,交感神经末梢到处存在,肾交感神经升高血压作用有多大?所有难治性高血压是否均与肾交感神经过度兴奋有关?目前 RDN 治疗难治性高血压的入选标准是否简化了交感神经兴奋导致高血压发生的机制?②目前发表的临床前动物实验资料尚不详尽,没有足够数量的研究公布 RDN 前后肾交感神经活性的生理、生化、组织解剖的改变,以及肾交感神经损伤后中远期效应。③肾交感神经有重要的生理功能,去神经的中远期影响尚不清楚;自分泌或全身交感神经反馈机制可能使降压效果不能持久;传入神经不能再生,但传出神经再生是否会影响长期效果?④目前已完成的 RDN 研究样本量不够大,统计效能有限;这种降压方法是否能减少心脑血管事件及死亡尚需澄清。⑤RDN 系有创治疗方法,射频能量穿透肾动脉壁全层,造成动脉壁的损伤,可导致中层纤维化(疤痕组织),还可能出现肾动脉介入相关的并发症,如夹层、穿孔、狭窄及闭塞等,这些潜在的并发症是否影响其降压的益处?⑥RDN 是否对心房颤动、慢性心力衰竭、胰岛素抵抗、睡眠呼吸暂停综合征、室性心律失常、终末期肾病等存在交感神经过度激活的疾病有益?⑦心脏射频消融导管用于肾神经消融是否合理?

基于目前国内外的研究结果,其中的一些问题悬而未决,是大家共同关注的焦点,必需进一步深入研究,而不是简单武断地肯定或否定这项技术。不同的认识是需要通过研究予以澄清,也需要不断的学习、交流和接受循证事实而逐渐达成共识。在这个过程中,中国高血压联盟的专家们就此进行了多次讨论,希望以科学的态度对待 RDN 治疗难治性高血压的现状与问题。

虽然高交感神经活性是高血压发病的重要机制及干预靶点之一,但原发性高血压的发病机制复杂多样也是事实。比如,按目前 RDN 入选标准的患者是否均

存在肾交感神经过度兴奋? 如何评估肾交感神经过度兴奋? Krum 等^[10]在 50 例难治性高血压中对其中 10 例患者进行了肾脏去甲肾上腺素溢出率的测定,结果显示术后溢出减少 47%,表明 RDN 能够在一定程度上降低肾脏局部的交感神经活性。但不可否认,目前临床上缺乏简便可靠的评估肾交感神经活性的检测手段。因此,进一步研究评估肾交感神经活性的方法并规范入选标准,是提高 RDN 疗效的关键问题,这也正是目前的研究重点之一。

去肾交感神经的实验研究和临床前研究长期以来一直在进行,已经发表过大量文献。如果没有高质量的临床前研究,难以想象能提出 RDN 治疗难治性高血压的设想,在欧美发达国家这项技术也绝无伦理通过的可能,更不可能进行临床研究。

根据目前已完成的临床试验,虽然 RDN 并非直接的病因干预手段,但研究已表明,RDN 针对此靶点进行的干预至少在有限的随访期内(12~36 月)使经过规范药物治疗无效的难治性高血压患者的诊室血压和动态血压都有一定程度的降低,并没有发生既往外科切除交感神经节导致的严重不良反应。RDN 的延后性降压效果是否可靠,需要设计合理、严谨规范的长期随访研究来验证。

目前已完成的 RDN 研究样本量不够大,没有中远期随访结果是事实,这种降压方法是否能等同心脑血管事件及死亡的减少也不确定,这也是需要深入开展 RDN 临床研究的重要原因。

目前美国、欧盟及中国的药监部门批准用于临床研究的 RDN 导管具有功率低、头端细的特点,加上持续血流的冷却效应,射频能量对内中膜损伤有限,并未造成解剖结构异常。RDN 后 6 月的随访表明,影像学检查未发现射频消融部位有任何解剖异常。RDN 治疗后可能出现的并发症是所有肾动脉介入治疗都可能发生的并发症,并非 RDN 独有,且目前汇总的临床研究并未发现该治疗相关的血管并发症超过其他肾动脉介入治疗并发症的发生率。另外,目前有关定位更准确、操作更简单的射频导管也在研发中,可以对肾动脉外膜的交感神经纤维进行更有效、更安全的消融。

本文涉及的 RDN 临床研究目前应仅限于难治性高血压,如患者合并心房颤动、慢性心力衰竭、胰岛素抵抗、睡眠呼吸暂停综合征、室性心律失常、终末期肾病等,是否有附加疗效可作为观察性指标。如要验证 RDN 对这些疾病是否有益,需要设计更有针对性的临床试验作进一步的研究。

虽然有医生认为可以通过控制用于心脏的导管射频能量,避免对肾动脉内中膜造成损害,但国内外药监部门并未批准这类导管应用于 RDN。因此,基于守法

和伦理的考量,我们反对心脏射频导管应用于人体 RDN。

5 中国高血压联盟对于 RDN 在中国开展的立场与建议

5.1 立场

5.1.1 RDN 治疗目前仍处于临床研究阶段 鉴于目前有关 RDN 治疗难治性高血压的疗效和安全性方面的证据仍不充足,因此该方法仍实际处于临床研究阶段,不适合临床广泛推广。研究人群仅限于真性难治性高血压的患者,目前尚不适合在药物可控制的高血压患者中进行 RDN 临床研究。对于其他交感神经激活相关疾病(心力衰竭、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、胰岛素抵抗等)干预研究也应在药物或现有非药物措施治疗无效的人群中进行。

5.1.2 RDN 的适宜研究对象 目前适合作为 RDN 研究对象的患者并非现有难治性高血压定义所涵盖的患者,在确诊的难治性高血压患者中,通过合理使用药物,改善生活方式,大部分“难治性高血压”患者可以通过现有治疗手段使血压得到有效的降低,因此,入选 RDN 的研究对象应限于下列 4 种情况:①足量且合理应用 3 种或以上,包括利尿剂在内的不同作用机制的降压药物(无临床禁忌时使用醛固酮拮抗剂),经过数月的治疗,诊室收缩压仍 ≥ 160 mm Hg,如合并 2 型糖尿病患者收缩压 ≥ 150 mm Hg。同时经 24 h 动态血压监测或家庭自测血压确定高血压的诊断,排除白大衣性高血压。②难治性高血压的诊断由三级或有高血压专科的医院及有资质的高血压专科医生确定。③通过全面的病史询问和临床检查,评价心、肾、血管的结构与功能,充分排除继发性高血压、假性难治性高血压(血压测量因素、患者服药遵从性差、服用升压药物等)。④ $eGFR \geq 45$ mL/(min $\cdot$ 1.73m²),CT 或磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)确定肾动脉主干直径 ≥ 4 mm 并且长度 ≥ 20 mm。

以下两种情况经详细评估和专科会诊,必要时也可考虑 RDN:①患者对于某些降压药物存在真正的不耐受,高血压专科医生确定这种不耐受不是由于患者本身的神经精神因素或医患沟通不良所致。②合并可逆的高血压危险因素,如肥胖、过量饮酒、睡眠呼吸暂停、高钠盐摄入等,应先行改变这些可控制的危险因素。控制这些因素后血压仍不能达标,或无法控制这些因素者。

RDN 排除标准如下:有肾动脉狭窄的证据(狭窄 $> 50\%$);既往已进行过肾动脉介入治疗; $eGFR < 45$ mL/(min $\cdot$ 1.73m²);多条肾动脉或肾动脉主干直径 < 4 mm或长度 < 20 mm 等。

5.1.3 RDN 临床研究的资质要求 目前仅适合在有诊治难治性高血压(包括有筛查继发性高血压)的条件与能力和心血管介入治疗准入条件的中心开展 RDN 临床研究。

5.1.4 RDN 临床研究的设计规范 应采用多中心、前瞻性、随机、对照、盲终点协作研究;如条件具备,可考虑采用假手术组作为对照,对患者设盲,以客观评估 RDN 的疗效和安全性。RDN 后要建立随访制度,随访时间至少 6~24 月,观察其长期降压效应,是否改善远期预后,监测远期肾动脉结构异常(斑块、狭窄/扩张、动脉瘤等)、肾脏交感神经再神经化情况及其影响。

5.1.5 未来 RDN 研究需要重点解决的问题 ①寻找预测术后消融效果的检测方法,以筛选出适合手术的人群;②寻找评价术后即刻消融技术成功的检测指标;③该方法费用较高,也有介入治疗的潜在风险,评价 RDN 的费效比也是十分必要的。

5.1.6 支持原创的新型 RDN 设备的研发和临床研究,并希望我国在 RDN 的临床研究和应用上作出自己的特色与成绩。同时希望企业界与学术界相互配合,确保研究的高质量进行。

5.1.7 反对使用心脏射频导管用于人体 RDN 的研究,同时呼吁学术期刊和媒体不刊登使用此类器械进行的人体 RDN 研究。

5.2 建议 ①RDN 主要限于多种足量合理搭配药物治疗无效(3 种以上,含利尿剂),在排除可纠正的继发高血压或无法耐受多种药物治疗的真性难治性高血压患者。②行政主管部门应规范 RDN 的开展:首先要有评估难治性高血压的合格专业团队和核心实验室,另外需要有验证过关的肾动脉专用射频导管和相关设备,同时对从事 RDN 技术操作的介入医生有准入要求。加强对未经国家食品和药品监督管理局认证批准的器械用于 RDN 治疗的监管。③各参加 RDN 研究的医院伦理委员会或相应的管理部门应严格监管本单位的 RDN 治疗工作。对有适应证的患者在高血压专家和介入专家的共同讨论下方可推荐 RDN 治疗。④行政主管部门组织或授权相关学术组织或专业团体,协调在我国相关条件具备的一些大的医学中心先开展 RDN 的临床研究,建立统一、共享、强制性的登记系统,确保筛选病例的严谨性及高质量的随访。⑤医疗行政部门应出台相关文件规范 RDN 的合理临床研究和应用,杜绝盲目开展过度治疗的行为,最大程度地保证临床研究的严谨和患者的安全。⑥行政部门、企业、高血压及相关疾病的学术团体应加强协作,群策群力,加强难治性高血压的筛查和调研工作,规范 RDN 治疗高血压及相关疾病的研究;期望该项技术切实发挥应有的治疗作用,造福患者。

中国高血压联盟主席 吴兆苏

副主席 朱鼎良

专家组成员

吴兆苏,赵连友,朱鼎良,蒋雄京,高平进,谢良地,李南方,孙宁玲,陈鲁原,陶军,祝之明,曾春雨,李卫,李新立,李勇,王文,张宇清,王浩,袁洪,姜一农,许顶立,罗建方,卢成志,韩清华,孙英贤,李广平,王海燕,李学旺

写作组成员

蒋雄京,孙宁玲,张宇清,高平进,李南方,谢良地,陈鲁原,陶军,祝之明,曾春雨,李卫,李新立

参考文献

- [1] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association professional education committee of the council for high blood pressure research[J]. Hypertension, 2008,51(6):1403-1419.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志,2011,19(8):701-743.
- [3] Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension[J]. Arch Intern Med,2008,168(21):2340-2346.
- [4] Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2012,13(1):7-12.
- [5] Smith LA, Graham LN, Mackintosh AN, et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension[J]. Am J Hypertens, 2004,17(3):217-222.
- [6] Benjelloun H, Abouddar S, Jroundi I, et al. Sympathetic response in primary hypertension[J]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2009,58(3):139-143.
- [7] Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension: review of 122 cases[J]. Lancet,1953,1(6757):403-408.
- [8] Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1266 cases[J]. J Am Med Assoc,1953,152(16):1501-1504.
- [9] Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, et al. Sympatho-renal axis in chronic disease[J]. Clin Res Cardiol,2011,100(12):1049-1057.
- [10] 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.
- [11] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension[J]. N Engl J Med, 2009,361(9):932-934.
- [12] Symplicity HTN-1 investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months[J]. Hypertension,2011,57(5):911-917.
- [13] 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.
- [14] Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal

- sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): 1940-1946.
- [15] Schlaich MP, Straznicky N, Grima M, et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(5): 991-996.
- [16] Adam W, Aleksander P, Elzbieta F, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea[J]. *Hypertension*, 2011, 58(4): 559-565.
- [17] Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience [J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(1): 63-67.
- [18] Prochnau D, Lauten A, Busch M, et al. Catheter-based radiofrequency ablation therapy of the renal sympathetic-nerve system for drug resistant hypertension in a patient with end-stage renal disease[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 154(2): e29-30.
- [19] Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(11): 1176-1182.
- 收稿日期: 2012-12-11 责任编辑: 陈小明

