

经皮导管射频消融去肾脏交感神经术治疗顽固性高血压的治疗现状

周小玲 陈 珏 李 攀

【摘要】 对于顽固性高血压患者,药物治疗不能较好地控制血压。肾脏交感神经活性增强是高血压发生、发展和靶器官损害的重要危险因素。近年来研究表明,经皮导管射频消融去肾交感神经术有助于治疗顽固性高血压。

【关键词】 射频消融术;高血压;介入治疗;肾交感神经

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.04.009

有研究预测,到 2025 年全球高血压患者将增长至 15 亿^[1]。我国在接受降压治疗的高血压患者中,约有 75% 血压未达到控制目标^[2]。如何有效预防和控制高血压是当前我国慢性病防治的重要研究课题和中心环节^[3]。

根据 2008 年美国心脏学会指南将顽固性高血压(难治性高血压)定义为,在改善饮食以及调整生活方式的基础上,同时应用最大剂量的 3 种或者 3 种以上不同类别降压药(其中包括利尿剂)治疗后,血压仍未达标^[4]。统计资料表明,在接受正规治疗的高血压患者中,难治性高血压患者约占 20%~35%^[5-6]。顽固性高血压患者的急性心肌梗死、缺血性脑卒中、心功能不全、肾功能衰竭等不良临床事件的相对风险是血压达标患者的 2.3 倍^[7]。

顽固性高血压的发病机制尚不十分清楚。肾交感神经过度激活与高血压发病、进展和靶器官损害有重要联系。因此,针对这一机制,近年来开展的经皮导管射频消融去肾交感神经术(renal denervation, RDN)为顽固性高血压患者的治疗提供了新思路。

1 RDN 的病理生理机制

肾交感神经的过度激活在高血压、心力衰竭、糖尿病、终末期肾病和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等疾病的发生、发展中起着重要作用^[8]。肾脏交感

传出神经支配肾血管、肾小管及球旁器。肾交感神经升高血压的具体机制有以下几个方面^[9-10]:(1)通过使球旁器的 β 受体激活,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致水钠潴留^[11];(2)促进肾脏及全身去甲肾上腺素的释放,收缩肾动脉,导致肾血流量以及肾小球滤过率降低^[12]。根据以上机制,抑制交感神经的过度激活可能成为治疗顽固性高血压及其相关并发症的一种重要方法。

2 RDN 的手术方法

肾交感神经纤维呈网状缠绕于肾动脉外膜,RDN 是应用射频消融导管释放能量,选择性破坏分布于外膜的肾交感神经的传入和传出纤维,从而降低肾交感神经的活性,发挥降低血压的作用。与传统的外科肾交感神经切除术相比,RDN 可对肾交感神经选择性离断,具有手术创伤小、术中及术后并发症少、手术过程短和术后恢复时间短等优点,患者接受度及依从性较高。多项国内外临床研究证实,RDN 对顽固性高血压患者具有明确的降压效果。具体手术方法为:经皮穿刺股动脉或者右肾动脉及左肾动脉^[13-14],将连接射频发生器的导管经皮导入肾动脉,沿着血管壁旋转射频消融导管行环形消融破坏神经,射频能量范围是 6~8 W,每次持续时间约为 30 s;随后将导管后撤 1~2 cm,变换方向后再次行环形消融,直至导管后撤至肾动脉开口处,每条动脉消融 4~8 次^[15]。

3 RDN 的有效性和安全性

2009 年开展的 symplicity HTN-1 研究^[15]首次评估了 RDN 的临床疗效。该研究观察了 RDN 治疗顽固性高血压的可行性,该研究纳入 50 例顽固性

基金项目:上海市浦江人才计划项目(14PJJD003);国家自然科学基金青年科学基金项目(8140020849)

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院门诊部(周小玲,陈 珏);心血管内科(李 攀)

通信作者:李 攀,Email:smmulipan@163.com

高血压患者,其中 45 例(试验组)行射频治疗,另外 5 例设为对照组。随访发现,术后 1、3、6、9、12 个月的血压水平较对照组显著降低。同时,该研究还测定了其中 10 例患者的肾脏去甲肾上腺素溢出率,与术前相比,术后溢出率降低了 47%,表明 RDN 可以降低肾脏局部交感神经活性。该研究又将样本量扩大至 153 例,随访 2 年后发现,92%的患者降压效果仍持续存在,降压幅度稳定,术后严重并发症少,并且血浆肌酐水平及肌酐清除率稳定。试验组 1 例患者在术中发生肾动脉夹层,还有 1 例患者股动脉入路发生假性动脉瘤,经处理后均无后遗症。

为了进一步研究 RDN 的有效性和安全性,2010 年开展的 simplicity HTN-2 研究^[16]纳入 24 个中心共 106 例顽固性高血压患者,随机纳入 RDN 组(试验组)或仅进行多药联合降压治疗的对照组。结果显示,RDN 组比对照组血压降低 33/11 mmHg ($P < 0.0001$),6 个月时 RDN 组血压达标率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。该实验中术前有 90%的患者收缩压 ≥ 160 mmHg,术后该比例降至 18%。术后未发现相关并发症或不良事件。与传统的高血压药物相比,RDN 对顽固性高血压患者具有更显著的降压效果。

一项包括 46 例患者的小规模临床研究(EnligHTN-1)^[17]应用多极肾消融导管阻断肾交感神经,12 个月的随访结果显示,80%患者血压降低(收缩压降低 ≥ 10 mmHg),术后 12 个月没有发生新的不良事件,这一结果提示该项技术可安全、持续地降压。另一项评估 Vessix 去肾神经消融系统的前瞻性研究(REDUCE-HTN)^[18],随访了 146 例顽固性高血压患者,发现术后 6 个月诊室血压与术前静息血压相比下降($24.7 \pm 22.1/10.3 \pm 12.7$) mmHg,动态血压下降($8.4 \pm 14.4/5.9 \pm 9.1$) mmHg。

RDN 除了在治疗顽固性高血压方面具有显著作用外,还可应用于治疗其他伴有交感神经过度激活的疾病,如左心室肥厚^[19]、胰岛素抵抗^[20]、睡眠呼吸暂停综合征、慢性心力衰竭、慢性肾功能不全^[21]等。对于合并靶器官损害或相关并发症的顽固性高血压患者,RDN 具有较好的降压效果和靶器官保护作用。

4 RDN 治疗现状及存在的问题

2014 年发布的 simplicity HTN-3 试验^[22]结果显示,与假手术组相比,肾交感神经射频组的血压

水平并没有明显降低,推测其他实验所获得的降压效果可能为安慰作用所致。另外,PDN 还存在以下一些问题^[22-24]:(1)相关临床研究的样本量较少,尚无严格对照试验以证实 RDN 的有效性。交感传出神经可再生,尚不清楚神经再生后 RDN 的效果能否持久;(2)与护士诊室测量血压和家庭自测血压相比,监测患者 24 h 动态血压能更准确地反映患者真实的血压水平,有助于对 RDN 治疗有效性的判断,目前研究中只有小部分 RDN 患者应用 24 h 动态血压监测;(3)在治疗安全性方面,射频消融导致的内膜损伤是否引起肾动脉狭窄或动脉粥样硬化尚不十分清楚,在长期随访过程中应监测肾动脉解剖学的改变;(4)有研究发现,交感、副交感及传入神经在横切片所占比分别为 73.5%、17.9% 和 8.7%,肾动脉近肾侧到主动脉侧神经分布深度不等,从 1 mm 至 3.5 mm^[25],这一结果提示在肾动脉不同部位需要释放不同的能量来破坏神经纤维,在 RDN 手术过程中,消融部位、消融能量范围及消融持续时间的设定、消融阻抗的变化等参数和手术指征还有待深入研究;(5)需进一步明确 RDN 对于高血压靶器官保护、心脑血管终点事件的预防及降低临床死亡率的情况,能否改善肾功能不全高血压患者的肾功能,术后肾交感神经是否会再生,手术对患者生活方式的影响及能否改变患者对降压药的敏感性等问题。

目前我国尚缺乏 RDN 的大样本量研究及临床对照试验,开展 RDN 必须严格掌握适应证和禁忌证。

参 考 文 献

- [1] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension; analysis of worldwide data[J]. Lancet, 2005, 365(9455):217-223.
- [2] 瞿 屹, 胡建平, 孔灵芝, 等. 中国居民高血压造成冠心病和脑卒中的经济负担研究[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(9): 744-747.
- [3] 王增武, 王 馨, 李 贤, 等. 中年人群高血压患病率及控制状况的演变趋势[J]. 中华高血压杂志, 2008, 16(11): 1033-1036.
- [4] 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.
- [5] Mahfoud F, Iimmel F, Ukena C, et al. Treatment strategies for resistant arterial hypertension[J]. DtschArztebl Int, 2011, 108(43):725-731.

- [6] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure [J]. Hypertension, 2003,42(6):1206-1252.
- [7] 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.
- [8] Benjelloun H, Aboudrar S, Jroundi I, et al. Sympathetic response in primary hypertension[J]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2009,58(3):139-143.
- [9] 熊楠青,李 剑,罗心平. 肾动脉交感神经丛射频消融治疗顽固性高血压[J]. 国际心血管病杂志,2012,39(1):11-13.
- [10] 张 奇,张瑞岩. 经皮导管肾交感神经消融术治疗顽固性高血压进展[J]. 国际心血管病杂志,2012,39(6):324-326.
- [11] Tam GM, Yan BP, Shetty SV, et al. Transcatheter renal artery sympathetic denervation for resistant hypertension: an old paradigm revisited[J]. Int J Cardiol, 2013, 164 (3): 277-281.
- [12] Zhang ZH, Yu Y, Kang YM, et al. Aldosterone acts centrally to increase brain rennin-angiotensin system activity and oxidative stress in normal rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(2):H1067-H1074.
- [13] Argacha JF, Van de Borne P. Renaldenervation: new treatment for refractory hypertension[J]. Rev Med Brux, 2012,33(4):292-294.
- [14] Imbalzano E, Ceravolob R, Vatrano M, et al. Renal denervation and hypertension resistant drug treatment in patient with renal artery accessory[J]. Int J Cardiol, 2014, 171(1):e8-e9.
- [15] 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.
- [16] Esler MD, KrumH, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 trial): a randomized controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376(9756): 1903-1909.
- [17] Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial[J]. Eur Heart J, 2013, 34(28): 2132-2140.
- [18] Sievert H, Schofer J, Ormiston J, et al. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study [J]. EuroIntervention, 2015, 10(10): 1213-1220.
- [19] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renalsympatheticnerve ablation for uncontrolled hypertension [J]. N Engl J Med, 2009, 361(9): 932-934.
- [20] Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympatheticdenervation on glucose metabolism in patients wihtresistanthypertension: apilot study [J]. Circulation, 2011,123(18):1940-1946.
- [21] Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2012,23 (7):1250-1257.
- [22] Sapoval M, Azizi M. Renal artery denervation for the treatment of resistant hypertension. Update after Medtronic announcement that its Symplicity HTN3 study failed to meet its primary efficacy end point[J]. Diagn Interv Imaging,2014, 95(4):353-354.
- [23] 廖康腊,秦 俭. 经导管射频消融去肾交感神经的现状[J]. 心血管病学进展,2013,34(1): 90-93.
- [24] 蒋雄京. 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[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2013,5(9):51-56.
- [25] 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.

(收稿:2015-12-21 修回:2016-06-05)

(本文编辑:丁媛媛)