

肾动脉消融治疗高血压现状及展望

张 奇 沈卫峰

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.02.001

自 2014 年 Symplicity HTN-3 研究^[1]发表以来,有关肾动脉消融(RDN)治疗高血压的争议不断,为此,对这一领域的研究及应用总体热情下降。本文旨在从 RDN 基本原理、目前的不确定性、现有临床研究结果及未来研究方向等作一回顾和展望。

1 RDN 治疗高血压的基本原理

RDN 治疗高血压的基本原理:(1)肾脏传入、传出神经感受器,化学、压力感受器,神经纤维等在肾动脉外膜中形成神经传递网,其中传出神经支配肾血管床、肾小管及近球小管含肾素颗粒细胞等^[2];(2)原发性高血压患者,肾交感神经活性增高^[3-4];(3)在实验性高血压动物模型中,手术切除肾交感神经能降低血压。上世纪 70 年代开始,研究者在大鼠、猪、兔、犬等动物体内进行多种高血压模型的去肾交感神经试验,证实后者可显著降低血压^[5]。RDN 基本原理是通过置入肾动脉的射频导管或其他器械局部释放能量,透过肾动脉的内、中膜,选择性破坏外膜的肾交感神经纤维,从而达到降低肾交感神经活性,阻断交感神经过度兴奋在维持高血压尤其是顽固性高血压中的作用。

2 现有 RDN 技术本身的不足

随着近年来 RDN 技术的临床应用,暴露出这一技术本身尚有不足。首先,目前尚不能可靠地监测消融效果,缺乏在手术过程中能够判断有效实现去神经化的检验手段,也没有可以确认或评估消融成功的血清生物学标志物。其次,不了解局部解剖对射频能量传导性的影响。在肾动脉远端(进肾处),神经距离管腔较近;而在肾动脉近端,神经距离管腔较远。因此,理论上在肾动脉不同位点消融深度应该有所不同,才能达到消融治疗的目的。人体尸检研究提示,交感、副交感及传入神经在横切片占比分别为 73.5%、17.9%和 8.7%。肾动脉近

肾侧到主动脉侧神经分布深度为 1~3.5 mm,消融组织穿透深度在近主动脉侧需 2.37 mm,近肾侧需 1.78 mm,才能达到破坏 50%神经纤维的目的^[6]。这些提示,RDN 技术在肾动脉不同部位可能需要不同的能量释放。另外,目前推荐的射频参数是每个治疗点 8 W/2 min,来自不到 1 岁的正常猪或犬的 RDN 研究,并未证实人体的肾神经是否能被此剂量的射频能量阻断。

3 现有临床研究结果

最初,欧洲和澳大利亚等的两项临床研究(Symplicity HTN-1 和 HTN-2)带动了 RDN 技术治疗高血压的热情^[7-8]。该两项研究结果表明,接受 RDN 治疗的顽固性高血压患者的收缩压与舒张压明显下降,而且在连续 3 年的随访中没有出现明显的不良反应与并发症。但随后发表的更大样本量的临床随机对照研究 Symplicity HTN-3 的结果却令人意外,并让 RDN 的临床应用进入了冷静期^[1]。Symplicity HTN-3 研究共入选了 535 例顽固性高血压患者,按 2:1 随机分为 RDN 治疗组或假手术组(仅行肾动脉造影检查)。对两组患者的动态血压随访 6 个月后发现,RDN 治疗组和假手术组患者的收缩压分别下降了约 14 mmHg 和 12 mmHg,组间无明显差异。试验结果虽然再次验证了这项手术的安全性,但是否定了其在顽固性高血压患者中的降压疗效。然而,目前认为 Symplicity HTN-3 研究有较多不足之处。(1)参加 Symplicity HTN-3 研究的多数医院无实施 RDN 的经验,在顽固性高血压患者入组筛选,尤其是交感神经兴奋性检查方面可能存在较大缺陷。(2)该试验的患者来自 87 个中心,在 5 年的研究期间,绝大多数中心开展的 RDN 手术不足 5 例,即每个中心年均不足 1 例,这样的手术量难以确保手术质量。(3)该研究采用的 Symplicity 导管系统虽然是目前应用最广泛的 RDN 专用设备,但仍存在一些不足。该导管为单电

极,呼吸运动和动脉搏动可能影响头端贴壁,如肾动脉迂曲或与腹主动脉成角尖锐,则头端贴壁较难,旋转也难,很难保证对肾动脉壁进行 360°的螺旋形消融。(4)应用单极导管消融,能量较低,虽然安全性好,但穿透深度受限,中老年高血压患者肾动脉壁增厚、斑块和纤维化较重,可能难以损伤深部的交感神经。(5)多数患者进行至少 8 次消融,但是仅有 19 例接受双肾动脉管腔圆周四个象限的消融。四象限消融的缺乏和尝试消融次数与血压降低密切相关。(6)在亚组研究中,非非洲裔患者(non-African American)达到了研究有效性终点

($P=0.012$),而非洲裔患者(African American)未达到研究有效性终点($P=0.641$),尽管分析原因可能是后者应用螺内酯及血管扩张剂更多,但具体机制仍不清楚。尽管 Symplicity HTN-3 研究存在这些不足,但作为目前最大样本量的临床随机对照研究,其结果还是得到了学术界的尊重,引起了对 RDN 治疗的反思。另外,近年来发表的应用不同消融器械的临床研究,包括 EnligHTN-1、REDUCE-HTN 研究等^[9-10],得到了类似 HTN-1 和 HTN-2 的有效性结果,但均非临床随机研究,其说服力相对较弱。RDN 治疗顽固性高血压的临床研究见表 1。

表 1 RDN 治疗现有临床研究回顾

研究	设计	病例数	主要终点结果
Symplicity HTN-1	前瞻性队列研究	45 例 RDN 治疗	术后 1、3、6、9、12 个月诊室血压下降分别为 14/10、21/10、22/11、24/11、27/17 mmHg
Symplicity HTN-2	随机对照研究	49 例 RDN 治疗, 51 例对照观察	RDN 组术后 6 个月诊室血压下降 32/12 mmHg,对照组无变化
Symplicity HTN-3	随机对照研究	364 例 RDN 治疗,对照组 171 例假手术	术后 6 个月 RDN 组收缩压下降(14.13±23.93) mmHg,对照组收缩压下降(11.74±25.94) mmHg,RDN 治疗未达到优效性终点($P=0.26$)
EnligHTN-1	前瞻性队列研究	46 例	术后 1、3、6 个月诊室血压下降分别为 28/10 mmHg、27/10 mmHg、26/10 mmHg(与基线相比差异显著 $P<0.0001$)
REDUCE-HTN	前瞻性队列研究	146 例	术后 6 个月诊室血压下降(24.7±22.1/10.3±12.7) mmHg,动态血压下降(8.4±14.4/5.9±9.1) mmHg(与基线相比 P 均 <0.0001)

4 RDN 未来展望

纵观既往 RDN 在高血压领域的相关研究,该技术的安全性已基本得到确认。既往研究的对象均为顽固性高血压患者,多以血压值及肾动脉局部解剖作为主要入选标准,但较少考虑患者年龄、动脉血管粥样硬化程度等可能影响消融治疗效果的因素。另外,仅根据诊室测量血压值而将患者诊断为顽固性高血压是否恰当目前也有争议。因为部分患者可能合并有诊室或“白大褂”高血压反应。鉴于顽固性高血压本身的多因素性,RDN 是否能应用于所有患者目前仍不得而知。

Weber 等^[11]提出,鉴定 RDN 对高血压治疗是否有效,应在临床初发的轻中度高血压、尚未接受药物治疗的患者中进行试验,设立假手术组或药物治疗对照组,比较 RDN 对血压的作用。这种观点比较超前,在临床实践中难以进行,高血压药物治疗普遍有效,故激进地应用新技术存在伦理问题。近年心血管介入治疗领域中的新技术,如经导管主动脉瓣置换术等,均是从高危患者开始应用测试,待技术成熟后,才开展在中低危患者中应用的临床

研究^[12]。因此,从伦理和临床实际出发,RDN 目前仍应以顽固性高血压患者作为研究对象。今后的临床研究的设计应考虑:严格选择入组患者;符合要求的终点评估;专用的多极消融导管;有经验的团队等。另外,RDN 消融范围可能不仅限于邻近主动脉的肾动脉节段,对肾动脉远端节段也进行消融可能会取得更好的效果。

总之,我们有理由相信,RDN 在顽固性高血压治疗领域中仍有广阔前景,随着研究的深入,将来甚至有希望成为高血压的一线治疗方式之一。

参 考 文 献

[1] Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension[J]. N Engl J Med, 2014,370(15):1393-1401.

[2] Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, et al. Sympathorenal axis in chronic disease[J]. Clin Res Cardiol, 2011,100(12):1049-1057.

[3] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept[J]. Hypertension, 2009,54(6):1195-1201.

[4] Zanchetti AS. Neural regulation of renin release;

- experimental evidence and clinical implications in arterial hypertension[J]. Circulation, 1977, 56(5):691-698.
- [5] Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases[J]. J Am Med Assoc, 1953, 152(16):1501-1504.
- [6] 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. 2015 Nov 23;204: 71-79. doi: 10.1016/j.aanat.2015.11.004. [Epub ahead of print]
- [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[J]. lancet, 2009, 373(9671):1275-1281.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Weber MA, Kirtane A, Mauri L, et al. Renal denervation for the treatment of hypertension: Making a new start, getting it right[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2015, 86(5):855-863.
- [12] Hamm CW, Arsalan M, Mack MJ. The future of transcatheter aortic valve implantation[J]. Eur Heart J, 2015 Nov 17. pii: ehv574. [Epub ahead of print].

(收稿:2016-01-20)

(本文编辑:丁媛媛)



马上扫一扫

欢迎您访问《国际心血管病杂志》!