

· 科学声明 ·

经皮去肾神经术治疗高血压中国专家科学声明

李月平 卢成志 蒋雄京 余静 马为 胡嘉禄 张毅 周玉杰 孙宁玲 霍勇 葛均波
代表苏州工业园区东方华夏心血管健康研究院高血压介入治疗工作委员会《经皮去肾神经术治疗高血压中国专家科学声明》专家组

【摘要】 高血压是心脑血管疾病最主要的危险因素之一。虽然改善生活方式和药物治疗是有效的降压方式,但是高血压的控制率依然很低。经皮去肾神经术(RDN)治疗已经成为有发展前景、临床证据最多的器械治疗改善血压、提高血压控制率的方法。多项随机、假手术对照的临床研究表明 RDN 可以持久、有效降压,且安全性良好。RDN 治疗高血压中国专家科学声明旨在介绍 RDN 目前国内外的临床证据、治疗进展,阐述对 RDN 治疗高血压的观点和目前的应用建议,希望借此指导在中国健康、有序、安全和规范地开展 RDN 治疗高血压的临床实践。

【关键词】 高血压; 难治性高血压; 未控制的高血压; 去肾神经术; 交感神经系统

【中图分类号】 R54

Chinese expert scientific declaration on percutaneous renal denervation therapy for hypertension

LI Yue-ping, LU Cheng-zhi, JIANG Xiong-jing, YU Jing, MA Wei, HU Jia-lu, ZHANG Yi, ZHOU Yu-jie, SUN Ning-ling, HUO Yong, GE Jun-bo, and On behalf of the Hypertension Intervention Treatment Working Committee of the Oriental Hua Xia Cardiovascular Health Research Institute in Suzhou Industrial Park, who are part of the expert group responsible for the "Chinese Expert Scientific Declaration on Percutaneous Renal Denervation Therapy for Hypertension"
Corresponding authors: ZHOU Yu-jie, Email: azzyj12@163.com; SUN Ning-ling, Email: sunnl@263.net; HUO Yong, Email: huoyong@263.net.cn; GE Jun-bo, Email: ge.junbo@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Hypertension is one of the main risk factors for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Although improving lifestyle and medication are effective ways to lower blood pressure, the control rate of hypertension remains low. Renal denervation (RDN) therapy has emerged as a promising instrument-based treatment with abundant clinical evidence to improve blood pressure and increase its control rate. Multiple randomized, sham-controlled clinical studies have demonstrated that RDN can achieve long-lasting and effective blood pressure reduction while maintaining good safety. The "Chinese Expert Scientific Declaration on RDN Treatment of Hypertension" aims to introduce the current domestic and international clinical evidence and progress of RDN, elucidate perspectives on RDN treatment of hypertension, and provide current application recommendations. It is hoped that this declaration will guide the orderly, safe, and standardized clinical practice of RDN treatment for hypertension in China.

【Key words】 Hypertension; Resistant hypertension; Uncontrolled hypertension; Renal denervation; Sympathetic nervous system

高血压是世界性的慢性非传染性、危害人类健康的主要疾病,可损伤心、脑、肾等重要脏器的结构和功

能,最终导致这些器官的功能衰竭,是造成全球疾病负担和经济负担的主要影响因素之一,也是中国面临的重要公共卫生问题。荟萃分析显示,收缩压每降低 5 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的相对风险降低10%,脑卒中、心力衰竭、缺血性心脏病与心血管死亡风险分别降低13%、13%、8%和5%;无论患者基

DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2023.12.001

通信作者:周玉杰, Email: azzyj12@163.com; 孙宁玲, Email: sunnl@263.net; 霍勇, Email: huoyong@263.net.cn; 葛均波, Email: ge.junbo@zs-hospital.sh.cn

英文版发表在Cardiology Plus 2024年第9卷第1期

线血压如何、是否合并心血管疾病,降低血压均可产生明显获益^[1]。因此,预防和控制高血压是遏制我国心脑血管疾病流行的核心策略之一。服用多种降压药物导致患者依从性降低,大约一半的患者会在1年内因各种原因不遵医嘱,自行更改,甚至停药降压药物^[2-3]。另外高血压患者中有10%~20%的难治性高血压^[4-5],这些患者血压持续控制不良可以导致心脑血管疾病的发生发展。为此,需要新的方法来控制高血压。

自2009年SYMPPLICITY HTN-1研究^[6]发表以来,经皮去肾神经术(renal denervation, RDN)治疗高血压有了长足发展,临床证据越来越充分,已经被多个国家和地区推荐作为药物以外,治疗难治性高血压或血压控制不良等高血压患者的一种方法^[7-11]。目前,中国的RDN器械研发及相关研究与世界并跑。越来越多的医师开始接触RDN,践行RDN;也有越来越多的患者接受RDN治疗。到目前为止,国内有4项随机、假手术对照RDN临床研究正在开展或已经完成,近千例高血压患者参与了RDN的临床研究,RDN将作为治疗高血压的一种新方法在临床应用。因此,迫切需要一份中国指导RDN的文件,结合中国目前RDN发展现状,将RDN循证医学证据、技术平台、患者筛选、术者培训、围术期管理、术后随访等观点呈现出来。本科学声明专家组在PubMed、EMBASE、Cochrane library及clinicaltrials.gov平台上以关键词: renal denervation、resistant hypertension、uncontrolled hypertension、randomized controlled trials, 查阅到93篇关于RDN的文献,其中近5年的立场文献以及共识文献9篇,结合国内外的最新临床研究进展,撰写本中国专家科学声明,希望借此指导在中国健康、有序、安全、规范地开展RDN治疗高血压的临床实践。

1 肾交感神经与RDN

1.1 肾交感神经在血压调节中的病理生理作用

尽管高血压的发病机制复杂,但是目前有充分证据表明肾交感神经系统在血压调节中起着至关重要的作用。肾交感传出和传入神经激活致血压升高的主要机制,(1)肾交感传出神经激活,通过刺激 β_1 肾上腺素受体导致球旁颗粒细胞分泌肾素增加,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统;通过刺激肾血管上的 α_{1A} 肾上腺素受体,导致肾血流量减少,进而降低肾小球滤过率;通过刺激肾小管上皮细胞 α_{1B} 肾上腺素受体,增加肾小管钠-水重吸收,导致水钠潴留,血管内容量增加;肾交感传出神经激活也会导致外周血管收缩。通

过上述机制引起和维持血压增高。(2)肾交感传入神经激活,可导致全身交感神经活性增加和下丘脑激素释放增加,血浆去甲肾上腺素溢出增加,引起外周血管阻力增加(阻力血管收缩)、心肌收缩力增强、血压升高,继而加重高血压诱导的左心室肥厚,并导致心血管和肾损伤的发生^[12-14]。通过RDN部分阻滞肾交感神经传出及传入神经纤维,可以调节肾和中枢神经之间过度激活的交感神经信号,降低肾和全身交感神经活性,从而起到控制高血压发生、发展的作用。

1.2 RDN治疗高血压的发展历程

RDN是一种通过微创手术治疗高血压的方法。动物实验和临床研究均显示,RDN术后肾组织内去甲肾上腺素浓度显著降低,证明RDN减少了中枢对肾交感神经传出的信号^[12]。RDN还能降低血浆肾素活性。SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal研究预设亚组^[15]分析结果显示,与假手术对照组患者相比,RDN患者的血浆肾素活性在3个月时显著降低,较高的基线血浆肾素活性与诊室和24 h收缩压降低显著相关。虽然RDN治疗高血压有着一定的理论基础、临床前和临床证据,但在临床实践中RDN技术的发展却是一波三折。2009年发表的概念验证研究SYMPPLICITY HTN-1^[6]及随后的药物对照研究SYMPPLICITY HTN-2^[13]均显示RDN有良好的降压效果。但2014年公布的随机、假手术对照研究SYMPPLICITY HTN-3^[14]未能获得术后6个月的阳性结果,促发了对RDN治疗高血压的思考,对器械和临床研究方法的革新。自2017年开始,采用新临床方案的高质量随机、假手术对照研究SPYRAL HTN-OFF MED Pilot^[16], SPYRAL HTN-ON MED Pilot^[17], RADIANCE-HTN SOLO^[18]等研究结果相继公布,证明无论使用射频能量还是超声能量,RDN治疗高血压均安全、有效,其疗效和降压特征独立于伴随的降压药物,可以作为药物降压治疗的有效补充。特别是针对降压药物依从性差、因药物副作用导致无法耐受药物治疗或无法足剂量服药、血压控制不良及难治性高血压患者,RDN为其血压控制带来希望。

2 RDN治疗技术平台

随着RDN临床研究的开展,对RDN的理解不断深入,RDN治疗技术平台也在不断完善发展。根据消融能量源的不同主要分为射频消融、超声消融、化学(无水酒精)消融以及冷冻消融等。

射频消融是RDN疗法中应用最多的能量方式,其发展主要经历了2个阶段。第一阶段是以美敦力SYMPPLICITY FlexTM为代表的单电极导管时代,

2009年开始应用该电极导管在人体验证了治疗高血压的疗效。2015年美敦力公司研发了SYMPPLICITY Spyral™四电极消融导管, 开启了RDN治疗高血压的第二阶段。该导管可以进入不同形态甚至扭曲的肾动脉, 除肾动脉主支消融外, 也能对肾动脉分支血管以及副肾动脉进行有效消融。

在这一阶段中, 其他新型的不同设计、不同能量的消融导管不断地研发出来, 并相继进行了以假手术为对照的临床研究。目前除美敦力SYMPPLICITY Flex™和Spyral™导管外, 国外获得欧盟CE认证的RDN导管(不含已经停止生产的器械)还包括以射频为消融能量的: Iberis (Terumo Corporation, Japan)^[19]、DENEX™ (Handok Kalos Medical, Seoul, Korea)^[20]、ConfidenHT™ System (Pythagoras

Medical Ltd, Israel)^[21]; 以超声为消融能量的: Paradise (Paradise ultrasound system; ReCor Medical, Palo Alto, CA, USA)^[18]和TIVUS™ (CardioSonic, Israel)^[22]; 以无水酒精注射消融的: Peregrine (Ablative Solutions Inc., Wakefield, MA, United States)^[23]等。

中国已经完成和正在进行临床研究的RDN消融导管(按研究时间排序)包括: 苏州信迈医疗科技股份有限公司的SyMapCath I®/SymPioneer SI®肾交感神经标测消融系统^[24]、上海魅丽纬叶医疗科技有限公司的Netrod®(星带)网状多电极肾交感神经射频消融系统^[25]、上海百心安生物技术股份有限公司的Iberis®(百心安)多电极消融导管和康泮生物的CryoFocus深低温冷冻球囊消融系统。国内应用和进行临床研究的不同消融导管系统的特点见表1。

表1 国内应用和进行临床研究的不同消融导管系统的特点

Table 1 Characteristics of different ablation catheter systems used and clinically studied in China

	美敦力 (Spyral™)	信迈医疗 (SyMapCath®/SymPioneer®)	魅丽纬叶 (Netrod®)	百心安 (Iberis® 2nd)	康泮生物 (Cryofocus)
导管设计	螺旋状自膨胀式电极	引导、造影、刺激/标测、温控消融、手动灌注功能为一体	网篮状	导管头端圆环型设计 4 电极呈 4 象限分布	360° 环柱面贴合设计
消融能量	射频消融	射频消融	射频消融	射频消融	冷冻消融
电极数	4	1	6	4	球囊直径: 4~8 mm
电极材料	金	铂铱合金	316 不锈钢镀金	铂铱合金	—
指引导管兼容直径	6 Fr	6 Fr、7 Fr、8 Fr	8 Fr	6 Fr	8 Fr
路径	股动脉	股动脉	股动脉	股动脉 / 桡动脉	股动脉
输送方式	通过 0.014 in 导丝快速交换系统	指引鞘管导管头端 110° 可调弯	指引鞘管	通过 0.014 in 导丝快速交换系统	指引鞘管
展开机制	自膨胀	操作手柄上的旋钮刻度准确地控制消融导管	根据管径手动可控主动扩张贴壁	自膨胀	对比充盈
血管兼容直径	3~8 mm	> 3 mm	3~12 mm	3~8 mm	3~8 mm
消融策略	主支 + 分支	主支 (标测消融)	主支 + 分支	主支 + 分支	主支
消融功率、时间	功率 ≤ 6.5 W	功率 8 W、温度: 50℃, 60~120 s	温控型、功率智能控制, 温度 ≤ 60℃, 120 s	功率 6 W, 60 s	3~4 min
临床研究设计	已完成随机、假手术对照的 SPYRAL HTN OFF MED Pilot ^[16] /Pivotal ^[30] 和 SPYRAL HTN ON MED Pilot ^[17] /SPYRAL HTN ON MED 研究 ^[32] 等 RCT 研究; 全球注册研究入组 3 000 余例, 拓展研究正在进行中	研究设计: 前瞻性、多中心、单盲、RCT 入组例数: 220 例 高血压类型: 未控制的原发性高血压 SMART 试验特点: 逐点电刺激 → 消融 → 电刺激; 采用双临床终点临床试验注册号: NCT02761811	研究设计: 前瞻性、多中心、随机、平行 (假手术) 对照 入组例数: 205 例 高血压类型: 未控制的原发性高血压 (固定药物种类及品牌的 2 种降压药物) 临床试验注册号: NCT03261375	研究设计: 多中心、盲法、RCT 入组例数: 216 例 高血压类型: 控制不佳的原发性高血压 (固定药物种类及品牌的 3 种药物) 临床试验注册号: NCT02901704	研究设计: 前瞻性、多中心、RCT 入组例数: 200 例 (试验组: 对照组 = 1:1) 高血压类型: 难治性高血压 临床试验注册号: ChiCTR1800017707
导管的临床特征	可以进入不同形态甚至扭曲的肾动脉, 除肾动脉主支消融外, 也能对分支血管以及副肾动脉消融; 可任意打开或关闭任一电极	具有标测肾神经 / 选择性靶向消融肾交感神经的功能, 消融点少数, 只需在每侧肾动脉主支消融 4~5 点	六电极高效同步消融、可控贴壁, 根据贴壁检测可任意打开或关闭任一电极; 消融形成连续能量场、智能反馈、顺应性通过性俱佳	导管外径小, 兼容 6 Fr 穿刺鞘和指引导管, 可以经桡动脉路径	以球囊为中心形成的冰球覆盖区域, 360° 环面区域覆盖肾动脉的交感神经, 消融更全面, 且导管因“冷黏黏附”作用, 可与组织进行稳固贴靠
NMPA	通过 NMPA 创新医疗器械特别审批绿色通道	通过 NMPA 创新医疗器械特别审批绿色通道	通过 NMPA 创新医疗器械特别审批绿色通道	通过 NMPA 创新医疗器械特别审批绿色通道	通过 NMPA 创新医疗器械特别审批绿色通道
FDA	2023 年 11 月获批	—	2021 年 7 月突破性器械认证	—	2022 年 12 月突破性器械认证
欧盟 CE 认证	2013 年获批	—	2020 年获批	2016 年获批	—

注: RCT, 随机对照试验; NMPA, 国家药品监督管理局; FDA, 美国食品药品监督管理局; 1 Fr=0.33 mm; 1 in=2.54 cm。

3 RDN临床研究证据

3.1 RDN降压治疗的有效性

(1) 第一代RDN研究: RDN临床研究经历了2个主要阶段。第一阶段主要在2015年以前,以美敦力SYMPPLICITY Flex™单电极导管为基础的射频消融治疗,进行了一些开拓性研究。这些研究主要针对难治性高血压患者,且大多数仅消融了肾动脉主支。虽然SYMPPLICITY HTN-2^[13]和DENERHTN^[26]等随机、药物对照研究取得了阳性结果,但是包括SYMPPLICITY HTN-3研究^[14]在内所有设置假手术对照的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)研究均未达到主要有效性终点。第一代RDN主要RCT研究设计及结果见表2。

(2) 第二代RDN临床研究: 新一代RDN临床研究设计更具科学性,所有研究均为多中心、随机、假手术对照,主要疗效终点多采用24 h动态血压变化、多数研究使用血清或尿液药物物质谱测定法评估药物依从性。研究显示, RDN在未服用降压药(SPYRAL HTN-OFF MED Pilot^[16]、SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal^[30]、RADIANCE-HTN SOLO^[18])和服用降压药物(SPYRAL HTN-ON MED Pilot^[17]、RADIANCE-HTN TRIO^[31])的高血压患者中, 24 h动态血压和诊室血压均降低,组间差异支持RDN组疗效更佳。RDN降压作用持续24 h,表现为独立于降

压药物的药代动力学、药物依从性和给药方案的“全天候”效应。近期公布了SPYRAL HTN-ON MED研究^[32]结果。337例未控制的高血压患者,2:1随机分组到RDN组(206例)与假手术组(131例)。研究未达到主要疗效终点,6个月时24 h动态收缩压(24-hour ambulatory systolic blood pressure, 24 h ASBP),在RDN组与假手术组下降幅度相似(组间差异-1.9 mmHg, $P=0.12$)。但是次要有效性终点诊室收缩压(office systolic blood pressure, OSBP), RDN组降低9.9 mmHg(组间差异-4.9 mmHg, $P=0.0015$),与既往研究结果相似。为了更好地评估RDN降压效果,该研究引入了胜率分析(win ratio),包含了血压降低和(或)药物负荷指数(medication burden index)降低的复合终点。结果显示,与假手术组相比, RDN组不但胜率有明显优势(win ratio=1.50, $P=0.005$),在药物负荷减少(2.9比3.5, $P=0.043$)方面同样存在优势。应用Paradise超声导管在亚洲进行的REQUIRE研究^[33]也没有达到主要疗效终点。3个月时24 h ASBP下降幅度, RDN组与假手术组相似(组间差异-0.1 mmHg, $P=0.971$)。分析表明,这可能与研究设计和实施中没有设置标准化降压药物、没有对药物依从性进行客观评估以及随访者对于患者的分组非盲态等因素有关。但是RADIANCE II研究^[34]进一步验证了,在没有降压药物干扰的情况下,Paradise超声导管在术后2个月可以有效降低24 h日间动态SBP-7.9 mmHg,组间差

表2 第一代 RDN 主要随机对照临床研究设计及结果

Table 2 Design and results of the first generation RDN primary randomized controlled clinical study

临床研究 / 发表时间	试验导管	试验设计	入选例数 (例)	入选标准	随访 (月)	主要终点	血压变化 (mmHg)	组间差异 (mmHg)
SYMPPLICITY HTN-2 ^[13] (2010)	SYMPPLICITY Flex™	随机药物对照	RDN: 52 对照: 54	难治性高血压	6	诊室 SBP 变化	RDN: -32 对照: +1	-33 $P < 0.001$
DENERHTN ^[26] (2015)	SYMPPLICITY Flex™	随机药物对照	RDN: 53 对照: 53	难治性高血压	6	日间动态 SBP 变化	RDN: -15.8 对照: -9.9	-5.9 $P=0.033$
SYMPATHY ^[27] (2017)	SYMPPLICITY Flex™	随机药物对照	RDN: 95 对照: 44	难治性高血压	6	日间动态 SBP 变化	RDN: -6.0 对照: -7.9	2.0
SYMPPLICITY HTN-3 ^[14] (2014)	SYMPPLICITY Flex™	随机假手术对照	RDN: 364 Sham: 171	难治性高血压	6	诊室 SBP 变化	RDN: -14 Sham: -12	-2.39
Leipzig-RSD (Desch) ^[28] (2015)	SYMPPLICITY Flex™	随机假手术对照	RDN: 35 Sham: 36	难治性高血压	6	24 h SBP 变化	RDN: -7.0 Sham: -3.5	-3.5
ReSET ^[29] (2016)	SYMPPLICITY Flex™	随机假手术对照	RDN: 36 Sham: 33	难治性高血压	3	日间动态 SBP 变化	RDN: -6.2 Sham: -6.0	-0.2

注: RDN, 经皮去肾神经术; Sham, 假手术; SBP, 收缩压; 1 mmHg=0.133 kPa。

异(−6.3 mmHg, $P<0.001$)。

RADIOSOUND-HTN研究^[35]对超声消融(uRDN)和射频消融(RF-RDN)进行了头对头比较,结果显示应用uRDN进行主支消融与RF-RDN进行主支+分支+副肾动脉消融血压下降幅度相似,优于RF-RDN仅主支消融,提示消融的连续性和完整性对RDN的疗效有重要影响。

已完成的随机、假手术对照RDN研究的临床特点及动态血压和诊室血压变化见表3和图1。

基于上述RDN临床研究的结果,2020亚洲肾动脉去神经消融术专家共识^[7]、2021欧洲高血压学会肾去神经术立场文件^[8]、美国心血管造影和介入学会和美国国家肾脏基金会高血压患者去肾神经专家共识^[9]以及2023年欧洲心脏病学会/欧洲经皮心血管介入学会RDN在成人高血压治疗中应用的专家共识^[10]等多个国家和地区共识文件均建议RDN可作为单独疗法或作为传统降压药物治疗的补充,用于难治性高血压或者未控制及依从性不佳等高血压患

者的血压管理。

2023年11月美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)基于RADIANCE系列研究结果(RADIANCE-HTN SOLO^[18]、RADIANCEHTN TRIO^[31], RADIANCE II^[34])和SPYRAL HTN系列研究结果(SPYRAL HTN-OFF MED Pilot^[16]、SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal^[30]、SPYRAL HTN-ON MED Pilot^[17]和SPYRAL HTN-ON MED^[32])的有效性和安全性批准PARADISE™超声RDN系统和SYMPPLICITY Spyral™RDN系统用于经生活方式改善和降压药物治疗后,血压仍不能得到良好控制的高血压患者的辅助治疗。

3.2 RDN降压疗效的持久性

RDN术后降压疗效的持久性备受关注。2019年全球SYMPPLICITY注册研究(Global SYMPPLICITY Registry, GSR)^[36]、2022年SPYRAL HTN ON-MED^[37]、SYMPPLICITY

表3 第二代 RDN 主要临床研究设计及结果

Table 3 Main clinical study design and results of the second generation RDN

临床试验 / 发表时间	试验导管	试验设计	入选例数 (例)	入选标准	基线 24 h SBP($\bar{x}\pm s$)	依从性评价	随访 (月)	主要有效终点	血压变化 (mmHg)	血压组间差异 (mmHg)
SPYRAL HTN-OFF MED Pilot ^[16] (2017)	SYMPPLICITY Spyral™	随机假手术对照	RDN: 38 Sham: 42	未控制的轻-中度高血压 (不服降压药)	153.4±9.0 151.6±7.4	是	3	24 h ASBP 变化	RDN: −5.5 对照: 0.5	−5.0 ($P=0.04$)
RADIANCE-HTN SOLO ^[18] (2018)	Paradise (US)	随机假手术对照	RDN: 74 Sham: 72	未控制的轻-中度高血压 (不服降压药)	142.6±8.1 143.8±10.4	—	2	24 h 日间动态 SBP 变化	RDN: −8.5 对照: −2.2	−6.3 ($P=0.0001$)
SPYRAL HTN-ON MED Pilot ^[17] (2018)	SYMPPLICITY Spyral™	随机假手术对照	RDN: 38 Sham: 42	未控制的高血压 (服用 1~3 种降压药)	152.1±7.0 151.3±6.8	是	6	24 h ASBP 变化	RDN: −9.0 对照: −1.6	−7.4 ($P=0.005$)
SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal ^[30] (2020)	SYMPPLICITY Spyral™	随机假手术对照	RDN: 166 Sham: 165	未控制的轻-中度高血压 (不服降压药)	151.4±8.1 151.0±7.5	是	3	24 h ASBP 变化	RDN: −4.7 对照: −0.6	−4.1 ($P=0.0005$)
RADIOSOUND-HTN ^[35] (2019)	SYMPPLICITY Spyral™ 比 Paradise	RF-RDN (主支) 比 RF-RDN (主支+分支+副肾动脉)	US- 主支: 42	难治性高血压	151.3±13.0	是	3	24 h 日间动态 SBP 变化	US: −13.2	— −6.7 ($P=0.04$) −1.8 ($P>0.99$)
			RF- 主支: 39		147.4±10.9				RF- 主支: −6.5	
			RF- 主支+分支+副肾动脉: 39		150.6±11.4				RF- 主支+分支+副肾动脉: −8.3	
RADIANCE-HTN TRIO ^[31] (2021)	Paradise (US)	随机假手术对照	RDN: 69 Sham: 67	难治性高血压	143.9±13.4 145.4±14.0	是	2	24 h 日间 SBP 变化	RDN: −8.0 Sham: −3.0	−5.0 ($P=0.02$)
REQUIRE ^[33] (2022)	Paradies (US)	随机假手术对照	RDN: 72 Sham: 71	难治性高血压	161.9±13.4 161.5±13.1	—	3	24 h ASBP 变化	RDN: −6.6 Sham: −6.5	−0.1 ($P=0.97$)
SPYRAL HTN-ON MED ^[32] (2023)	SYMPPLICITY Spyral™	随机假手术对照	RDN: 206 Sham: 131	未控制的高血压 (服用 1~3 种降压药)	149.6±7.0 149.3±7.0	是	6	24 h ASBP 变化	RDN: −6.5 Sham: −4.5	−2.0 ($P=0.12$)

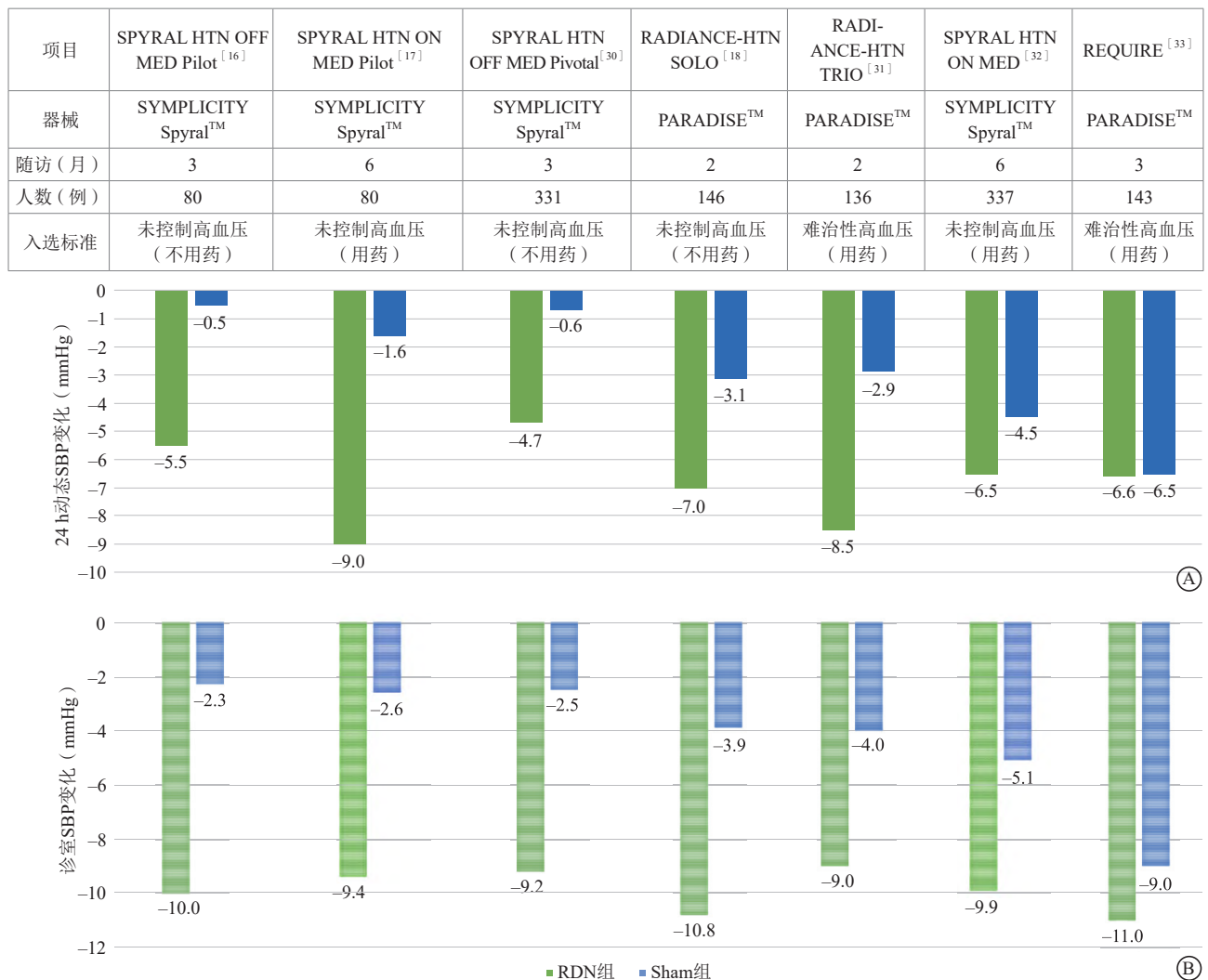
注: RDN, 经皮去肾神经术; SBP, 收缩压; Sham, 假手术; ASBP, 动态收缩压; 1 mmHg=0.133 kPa。

HTN-3^[38]和RADIANCE HTN-SOLO^[39]研究相继公布了3年的随访结果,显示RDN的降压效果随时间推移持续存在且有增强趋势,24 h动态血压和诊室血压均显著降低;GSR韩国及中国台湾子研究显示RDN在东亚人群中降压效果更佳^[40-42]。近期发表的单中心、单臂、前瞻性的RDN 10年随访结果显示,RDN术后1、2和10年,24 h ASBP较基线分别降低12.2 mmHg、16.8 mmHg和16.2 mmHg,降压效果持久稳定^[43]。RDN长期降压效果见图2~3。

3.3 RDN降压治疗的安全性

RDN治疗高血压可能发生的安全性问题。(1)肾动脉损伤:包括肾动脉痉挛、血栓、狭窄、夹层、穿孔等;(2)血管穿刺部位并发症:包括血肿、假性动脉瘤、动静脉瘘等;(3)对比剂肾病及肾功能恶化等。随机对照研究、Meta分析和临床注册研究均

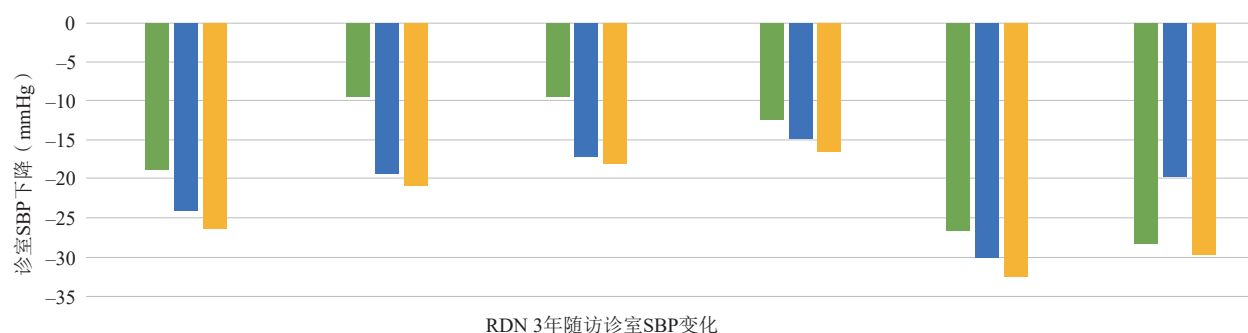
一致表明RDN治疗高血压术中和术后具有良好的安全性。在SYMPPLICITY HTN-3以及第二代RDN研究中,RDN组和假手术组在安全性方面差异无统计学意义,未见与设备相关的重大安全事件或手术相关安全事件。一项纳入50个RDN研究的Meta分析中(5 769例受试患者和10 249例患者-年随访),需要干预的肾动脉狭窄或夹层的发生率在2年内为每年0.2%^[44]。另一项纳入48个RDN队列的Meta分析(2 381例)中,平均随访(9.1±7.0)个月,估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)无显著变化[0.64 ml/(min·1.73 m²)(95%CI -0.47~1.76),P=0.26]^[45]。来自GSR研究3年随访安全性数据显示,心血管死亡率为2.0%,新发终末期肾病发生率为1.6%,新发肾动脉狭窄发生率为0.2%,且没有观察到超过预期的



注: RDN, 经皮去肾神经术; SBP, 收缩压; Sham, 假手术; 1 mmHg=0.133 kPa。

图1 第二代RDN临床研究24 h动态SBP(A)、诊室SBP(B)变化

Figure 1 24-hour dynamic SBP (A) and office SBP (B) changes in the second generation RDN clinical study



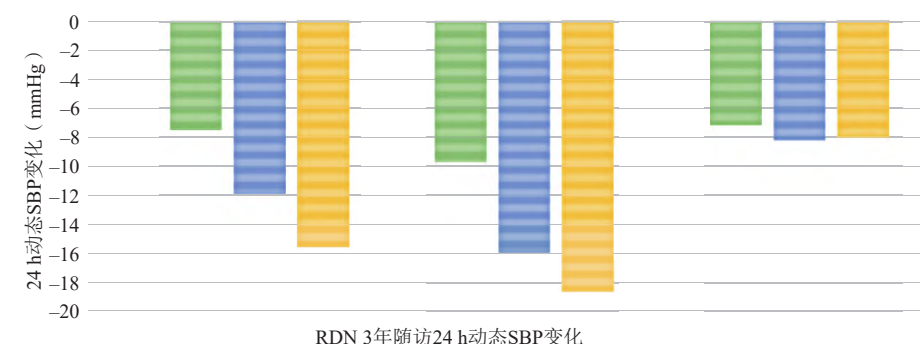
RDN 3年随访诊室SBP变化

随访 (月)	SYMPPLICITY HTN-3 ^[38]	SYPRAL HTN ON-MED ^[37]	RADIANCE-HTN SOLO ^[39]	GSR ^[36]	GSR-KOREA ^[40-41]	GSR-TAIWAN ^[42]
12	-18.9	-9.4	-9.5	-12.3	-26.7	-28.4
24	-24.1	-19.3	-17.1	-14.7	-30.1	-19.7
36	-26.4	-20.9	-18.0	-16.5	-32.5	-29.7

注: RDN, 经皮去肾神经术; SBP, 收缩压; 1 mmHg=0.133 kPa。

图2 RDN 随机对照研究及临床注册研究 3 年随访诊室 SBP 变化

Figure 2 Changes in office SBP in the 3-year follow-up of RDN randomized controlled study and clinical registration study



RDN 3年随访24 h动态SBP变化

随访 (月)	SYMPPLICITY HTN-3 ^[38]	SYPRAL HTN ON-MED ^[37]	GSR ^[36]
12 m	-7.5	-9.7	-7.2
24 m	-11.9	-16	-8.2
36 m	-15.6	-18.7	-8

注: RDN, 经皮去肾神经术; SBP, 收缩压; 1 mmHg=0.133 kPa。

图3 RDN 随机对照试验及临床注册研究 3 年随访 24 h 动态 SBP 变化

Figure 3 RDN randomized controlled trial and clinical registration study: dynamic SBP changes at 24 hours of 3-year follow up

eGFR下降^[36]。

3.4 RDN疗效的预测因子

接受RDN治疗的高血压患者大约有30%对治疗反应不佳或者无反应^[17-18, 46], 目前尚缺乏有效的预测因子来区分对RDN治疗有反应或无反应。

基线血压是预测RDN降压疗效证据较多的参数, 基线血压越高, RDN降压效果越显著, 但没有特异性^[47-51]。反映交感活性增加的指标, 如基线心率快 (心率 ≥ 73.5 次/分)^[51-53]、血浆肾素活性和醛固酮水平增高^[15]、合并阻塞性睡眠呼吸暂停等^[8, 52]与RDN术后血压反应良好相关。身体质量指数 (body mass index, BMI)、腹部肥胖程度与

RDN术后反应的关系缺乏一致性^[52-54]。有研究显示反映主动脉搏波速度 (pulse wave velocity, PWV) 与RDN降压疗效相关, PWV增高, RDN的反应性降低^[55-56]。但所有这些指标/参数到目前为止仍无定论。通过特定的统计学方法处理和分析, 夜间动态血压的平均值及变异性被认为具有稳定预测价值^[48], 但这一因子也无法用来

在术中即时判定手术效果。除患者因素外, RDN的术式也可能会导致手术效果的差异^[35]。使用肾动脉内电刺激标测消融可能具有潜在的临床价值, 国内外学者也在肾神经标测消融方面进行了积极的探索^[24, 57-59]。所有这些预测因子都需要进一步大规模临床研究来证实。

3.5 RDN临床研究中疗效评估的新方法

近年来RDN研究中采用了一些新的疗效评估方法, 如胜率分析 (win ratio)、药物负荷 (medication burden) 和血压在靶目标范围内时间 (time in the BP target range, TTR) 等。胜率分析于2012年作为一种评价复合终点的新方法引入,

并在心血管研究中广泛采用^[60],其可以使用两两比较来确定临床终点的优先级,提供了一种信息丰富、易于解释的治疗差异。药物负荷是综合考虑患者服用药物的数量、剂量和类型的复合指数,可以更真实地反映患者血压受药物影响的程度,药物负荷越低疗效越优^[37, 61]。虽然近期RDN研究引入了几个更详细的指标来量化药物负荷,但这些指标都有局限性,没有一个指标能很好地反映降压药物复杂的药代动力学和药效学特征^[10]。既往研究证实血压TTR是心血管事件的独立预测因素^[62]。血压TTR越低,全因死亡率越高,两者呈负相关^[63]。Mahfoud等^[64]对GSR研究中术后6个月的血压TTR与长期MACE的关系进行分析,显示RDN术后6个月每提高10%的血压TTR,可以有效降低术后6~36个月中15%的MACE发生风险。这些新的疗效评估方法的应用,能够减少降压药物对RDN研究结果的干扰,有助于更好地评估RDN的降压疗效及长期获益。

3.6 中国RDN临床研究结果

近期3项来自中国的RDN临床研究结果在欧洲心血管介入医学大会(EuroPCR2023)和中国介入心脏病学会大会(CIT2023)相继公布,为RDN证据链提供了中国数据。3项研究均为前瞻性、多中心、随机、假手术对照设计;入选人群均为服用2种或2种以上降压药物,血压未得到控制的原发性高血压患者;研究过程中均对降压药物依从性进行了控制和评价。SMART研究^[65]应用肾交感神经测选择性消融。6个月时,研究达到了2个主要有效性指标组成的联合终点:(1)两组患者OSBP<140 mmHg的控制率相当(非劣效检验);(2)在两组血压控制率相同情况下,RDN组药物负荷指数增加显著降低(-3.25, $P=0.003$; 优效性检验)。Netrod[®]-HTN研究^[66]应用网篮状6电极消融系统对肾动脉主支、分支及副肾动脉进行消融。主要有效性终点为术后6个月时OSBP与基线相比的变化幅度。研究同样达到有效性终点,与基线相比6个月时RDN组血压显著降低(组间差异-19 mmHg, $P<0.001$),优于假手术对照组。Iberis-HTN研究^[67]采用螺旋状4电极导管,消融策略同样为肾动脉主支、分支及副肾动脉消融。主要有效性终点为术后6个月时24 h ASBP与基线相比的变化幅度。结果同样显示出RDN良好的降压效果(组间差异-9.35 mmHg,

$P<0.0001$)。中国3项原创RDN研究采用了自主创新的设备和导管,目前初步报告的研究结果证实实在服用2种或2种以上降压药物治疗,血压仍在1~2级未达标的高血压患者,RDN可以有效降低血压或减少药物负荷。研究中与手术或器械相关的严重不良事件发生率极低,安全性良好。中国RDN临床研究概况见表4(上述结果来自会议报告,3项临床研究详细结果目前尚未在学术期刊正式发表)。

3.7 RDN目前的局限性

尽管随机、假手术对照临床研究证实在未使用或使用降压药物的高血压患者(包括难治性高血压患者)中,RDN降压安全、有效,但目前RDN治疗高血压仍有诸多尚未解决的问题。(1)除了较高的基线血压外,没有其他的指标包括患者其他基线特征、血液动力学参数或生物标志物等被证实可以预测患者对RDN治疗的反应性;(2)缺乏客观有效的标准判断RDN的最适宜人群;(3)没有简单可靠的方法评估RDN术中即刻效果;(4)缺乏在持续未被控制的高血压患者中重复进行RDN有效性的证据;(5)虽然有非直接的证据显示RDN对降低左心室质量指数、逆转高血压介导的器官损伤和动态血压模式等有积极作用^[68-69],但是没有直接证据表明来自RDN治疗的血压下降在降低心血管事件风险方面的获益;(6)缺乏长期随访结果评估RDN术后降压疗效和肾动脉解剖变化;(7)缺乏针对RDN的精心设计的成本效益研究以及对不同消融技术进行头对头比较优化消融策略等。上述问题,均需要更多的基础和临床研究进一步探索。

4 RDN在高血压患者中的应用建议

RDN降压机制在于减弱肾交感神经与中枢交感神经之间的交互作用、调节全身交感神经再平衡,继而降低肾素-血管紧张素-醛固酮水平、降低外周血管阻力和改善血管重塑等。因此,合并交感神经过度兴奋的高血压患者理论上是RDN的理想适应人群。

4.1 依据现有的国内外循证医学证据,本科学声明对于RDN在临床应用建议如下:

(1)在难治性高血压患者的降压治疗中,RDN能进一步降低血压幅度、提高血压达标率,可以作为降压治疗的策略之一。

(2)在使用2种及2种以上降压药物规范治疗1

个月后, 血压仍未控制(诊室血压 $\geq 150/90$ mmHg和24 h ASBP ≥ 135 mmHg)的高血压患者, 需要对患者治疗依从性进行评估、以确定RDN降压治疗的利弊, 当利大于弊时, RDN可以考虑作为降压治疗的一种方法。

(3) 对治疗依从性差或不耐受多个种类降压药物, 从而导致血压未得到有效控制的高血压患者, 在患者与医师共同决策过程中表达倾向接受RDN治疗, RDN可以作为降压治疗的一种选择。

(4) 在决定进行RDN手术前, 应进行诊室血压、动态血压和家庭血压测量, 确定血压水平, 并对继发性高血压进行充分的筛查。术前必须仔细评估肾动脉解剖结构, 明确肾功能是否适合RDN治疗。

(5) 在决定进行RDN手术前, 对拟行RDN的患者都应该先进行有效面谈及沟通, 充分告知RDN可能的获益和风险, 以及目前的局限性, 同时进行心血管风险的评估和心理评估后方可实施

RDN。

(6) 开展RDN治疗的中心应该同时具有高水平的高血压诊断和治疗中心、高水平的介入性血管治疗中心。开展RDN介入诊疗术的医师应具备良好的心脏导管或外周导管操作能力; 独立处理各种并发症的能力; 并在进行严格的培训(模拟器+实践操作)后开展RDN手术。开展RDN介入诊疗的医师应参与RDN的全过程管理, 包括病例选择、术前评估、手术计划制定、围术期管理、康复指导和术后随访等。必要时与肾科、血管外科和麻醉科医师组成多学科团队, 共同协商决策。

(7) RDN术后至少进行连续1年的随访, 评估和监测RDN的有效性和安全性。

4.2 依据现有的循证医学证据, 本科学声明不建议RDN应用于以下高血压患者:

(1) 单侧或双侧肾动脉形状结构不适宜手术的患者(肾动脉狭窄 $>50\%$ 、肾动脉瘤、肾动脉畸形、肾动脉纤维肌发育不良);

表4 中国 RDN 临床研究概况
Table 4 Overview of clinical research on RDN in China

基线临床特征	信迈医疗 SMART ^[65]		魅丽纬叶 Netrod-HTN ^[66]		百心安 Iberis-HTN ^[67]	
	RDN 组 (109 例)	Sham 组 (110 例)	RDN 组 (137 例)	Sham 组 (66 例)	RDN 组 (107 例)	Sham 组 (110 例)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	44.5 $\pm$ 10.9	46.8 $\pm$ 9.49	49.4 $\pm$ 8.7	50.1 $\pm$ 9.0	46.4 $\pm$ 10.2	44.3 $\pm$ 10.2
女 [例 (%)]	16 (14.7)	13 (11.8)	22 (16)	10 (15)	23 (21.5)	22 (20.0)
身体质量指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	—	—	28.3 $\pm$ 3.2	28.2 $\pm$ 3.7	27.6 $\pm$ 3.6	27.8 $\pm$ 3.3
eGFR [ml/(min $\cdot$ 1.73 m ² , $\bar{x} \pm s$)]	98.2 $\pm$ 22.1	98.8 $\pm$ 27.5	103.2 $\pm$ 25.1	104.4 $\pm$ 22.1	102.4 $\pm$ 31.3	106.7 $\pm$ 29.2
基础心率 (次/分, $\bar{x} \pm s$)	80.3 $\pm$ 13.3	78.7 $\pm$ 11.3	77.9 $\pm$ 11.0	78.2 $\pm$ 11.6	78.9 $\pm$ 12.3	79.1 $\pm$ 10.2
合并疾病 [例 (%)]						
2 型糖尿病	20 (18.3)	34 (30.9)	28 (20)	11 (17)	21 (19.6)	14 (12.7)
高脂血症	40 (36.7)	47 (42.7)	45 (33)	19 (29)	29 (27.1)	35 (31.8)
睡眠呼吸暂停	7 (6.4)	4 (3.6)	4 (3)	2 (3)	—	—
筛选期高血压用药数量 (种, $\bar{x} \pm s$)	2.76 $\pm$ 0.9	2.79 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.6	2.9 $\pm$ 0.2	2.9 $\pm$ 0.3
基线血压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)						
OSBP	158.4 $\pm$ 6.8	160.3 $\pm$ 7.8	160.8 $\pm$ 7.4	161.2 $\pm$ 7.4	159.1 $\pm$ 7.2	159.4 $\pm$ 7.3
ODBP	99.6 $\pm$ 9.8	101.6 $\pm$ 10.3	100.1 $\pm$ 5.8	99.9 $\pm$ 5.8	98.8 $\pm$ 7.2	99.4 $\pm$ 7.3
平均 24 h SBP	146.8 $\pm$ 13.9	149.8 $\pm$ 12.8	151.0 $\pm$ 9.5	151.5 $\pm$ 9.3	148.0 $\pm$ 10.0	146.5 $\pm$ 8.9
平均 24 h DBP	92.6 $\pm$ 10.9	95.5 $\pm$ 9.1	96.7 $\pm$ 6.9	96.1 $\pm$ 6.7	91.3 $\pm$ 10.3	93.1 $\pm$ 8.8
RDN 相关参数						
消融部位	主支	—	主支 + 分支	—	主支 + 分支	—
平均消融点数 (个)	8	—	33	—	48	—
术中平均治疗时间 (min)	36.9	—	50.9	—	40	—
药物依从性 (%)	89.9	90.9	92.8	86.4	78.9	73.0

注: RDN, 经皮去肾神经术; Sham, 假手术; eGFR, 估算的肾小球滤过率; OSBP, 诊室收缩压; ODBP, 诊室舒张压; SBP, 收缩压; DBP, 舒张压; 1 mmHg=0.133 kPa。

- (2) 肾移植患者;
- (3) $\text{eGFR} < 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$;
- (4) 6 个月内有心血管事件 (稳定或不稳定型心绞痛、心肌梗死)、脑血管事件 (脑卒中、脑血管意外、短暂性脑缺血发作);
- (5) 年龄 < 18 岁;
- (6) 未治疗的严重的心脏瓣膜病。

5 RDN 的临床路径

一旦患者考虑接受 RDN 作为高血压治疗的策略, 应该在术前对患者进行充分评估, 明确适应证及禁忌证; 术中根据不同导管设计特点, 进行肾动脉主支或主支+分支消融, 消融应覆盖肾动脉的 4 个象限以获得最大的降压效果; 术后定期随访评估 RDN 治疗的有效性和安全性。RDN 临床路径简要流程见图 4。

6 小结

RDN 作为一种微创高血压器械治疗技术, 虽然临床研究时间较短, 但在降压治疗方面已经展示出良好的有效性和安全性。对于已经进行了严格的生活方式干预及降压药物治疗后, 血压仍未能良好控制的高血压患者, 在排除继发性因素后, 并且肾动脉解剖结构适合、没有禁忌证, RDN 可以作为这些患者血压管理的一种非药物治疗的方法, 提高血压控制率、降低心血管事件风险, 使高血压患者受益。

执笔专家: 李月平 (首都医科大学附属北京安贞医院), 卢成志 (天津市第一中心医院), 蒋雄京 (中国医学科学院阜外医院), 余静 (兰州大学第二医院), 马为 (北京大学第一医院), 胡嘉禄 (复旦大学附属中山医院), 张毅 (上海市第十人民医院)

科学声明专家组成员 (以姓氏拼音为序): 陈晓平 (四川大学华西医院), 陈韵岱 (中国人民解放军总医院), 葛均波 (复旦大学附属中山医院), 胡嘉禄 (复旦大学附属中山医院), 霍勇 (北京大学第一医院), 江洪 (武汉大学人民医院), 蒋雄京 (中国医学科学院阜外医院), 孔祥清 (南京医科大学第一附属医院), 李南方 (新疆维吾尔自治区人民医院), 李月平 (首都医科大学附属北京安贞医院), 卢成志 (天津市第一中心医院), 马礼坤 (安徽省立医院); 马为 (北京大学第一医院), 沈雳 (复旦大学附属中山医院), 苏晞 (武汉亚心总医院), 孙宁玲 (北京大学



注: RDN, 经皮去肾神经术; ASBP, 动态收缩压; ACT, 活化凝血时间; MRI, 磁共振成像; Sham, 假手术; eGFR, 估算的肾小球滤过率; OSBP, 诊室收缩压; ODBP, 诊室舒张压; SBP, 收缩压; DBP, 舒张压; ABPM, 动态血压监测; 1 mmHg=0.133 kPa。

图 4 RDN 临床路径流程图

Figure 4 RDN clinical pathway flowchart

人民医院), 王捷 (江苏省人民医院), 王景峰 (中山大学孙逸仙纪念医院), 殷跃辉 (重庆医科大学附属第二医院), 余静 (兰州大学第二医院), 张毅 (上海

市第十人民医院), 张宇清(中国医学科学院阜外医院), 周玉杰(首都医科大学附属北京安贞医院)

孔祥清、沈雳、苏晔、王景峰、张毅、张宇清均声明不存在利益冲突。

陈韵岱、李南方、李月平、周玉杰参与上海魅丽叶医疗科技有限公司申办的研究项目; 葛均波、胡嘉禄、霍勇、江洪、马为、孙宁玲、王捷、殷跃辉参与苏州信达医疗科技股份有限公司申办的研究项目; 王捷为信达医疗共同创始人; 陈晓平、余静参与上海魅丽叶医疗科技有限公司、上海百心安生物技术股份有限公司申办的研究项目; 蒋雄京参与上海百心安生物技术股份有限公司申办的研究项目; 卢成志参与苏州信达医疗科技股份有限公司、Medtronic Inc. 申办的研究项目。

参 考 文 献

- [1] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10285): 1625-1636. DOI: 10.1016/S0140-6736 (21) 00590-0.
- [2] Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories [J]. *BMJ*, 2008, 336 (7653): 1114-1147. DOI: 10.1136/bmj.39553.670231.25.
- [3] Tajeu GS, Kent ST, Huang L, et al. Antihypertensive medication nonpersistence and low adherence for adults <65 years initiating treatment in 2007-2014 [J]. *Hypertension*, 2019, 74 (1): 35-46. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12495.
- [4] Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Hypertension*, 2018, 72 (5): e53-e90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084.
- [5] Yoon M, You SC, Oh J, et al. Prevalence and prognosis of refractory hypertension diagnosed using ambulatory blood pressure measurements [J]. *Hypertens Res*, 2022, 45 (8): 1353-1362. DOI: 10.1038/s41440-021-00845-5.
- [6] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09) 60566-3.
- [7] 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. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13671.
- [8] Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021 [J]. *J Hypertens*, 2021, 39 (9): 1733-1741. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002933.
- [9] Kandzari DE, Townsend RR, Bakris G, et al. Renal denervation in hypertension patients: proceedings from an expert consensus roundtable cosponsored by SCAI and NKF [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 98 (3): 416-426. DOI: 10.1002/ccd.29884.
- [10] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad054.
- [11] Wang TD, Lee YH, Chang SS, et al. 2019 consensus statement of the Taiwan hypertension society and the Taiwan society of cardiology on renal denervation for the management of arterial hypertension [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2019, 35 (3): 199-230. DOI: 10.6515/ACS.201905_35 (3).20190415A.
- [12] DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298 (2): R245-R253. DOI: 10.1152/ajpregu.00647.2009.
- [13] Esler MD, Krum H, Sobotka PA, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10) 62039-9.
- [14] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.044.
- [16] Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10108): 2160-2170. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 32281-X.
- [17] Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10137): 2346-2355. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 30951-6.
- [18] Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10137): 2335-2345. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 31082-1.
- [19] Kario K, Rumoroso JR, Okawara Y, et al. Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension: a feasibility study [J]. *Pulse (Basel)*, 2019, 6 (3-4): 137-143. DOI: 10.1159/000490620.
- [20] Kim CJ, Chang K, Kim BK, et al. An open-label, single-arm, multicenter feasibility study evaluating the safety of catheter-based renal denervation with DENEX™ in patients with uncontrolled hypertension on standard medical therapy [J]. *Korean Circ J*, 2021, 51 (1): 43-55. DOI: 10.4070/kcj.2020.0391.
- [21] Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsioufis P, et al. ConfidenHT™ system for diagnostic mapping of renal nerves [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20 (6): 49. DOI: 10.1007/s11906-018-0847-1.
- [22] Chernin G, Szwarcfiter I, Scheinert D, et al. First-in-man experience with a novel catheter-based renal denervation system of ultrasonic ablation in patients with resistant hypertension [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29 (8): 1158-1166. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.03.022.
- [23] Fischell TA, Ebner A, Gallo S, et al. Transcatheter alcohol-mediated perivascular renal denervation with the peregrine system: first-in-human experience [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9 (6): 589-598. DOI: 10.1016/

- j.jcin.2015.11.041.
- [24] 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. DOI: 10.1007/s12265-022-10307-z.
 - [25] Li Y, Nawabi AQ, Feng Y, et al. Safety and efficacy of a new renal denervation catheter in hypertensive patients in the absence of antihypertensive medications: a pilot study [J]. *Int J Hypertens*, 2019, 2019: 7929706. DOI: 10.1155/2019/7929706.
 - [26] Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9981): 1957-1965. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 61942-5.
 - [27] de Jager RL, de Beus E, Beftink MM, et al. Impact of medication adherence on the effect of renal denervation: the SYMPATHY trial [J]. *Hypertension*, 2017, 69 (4): 678-684. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08818.
 - [28] Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65 (6): 1202-1208. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05283.
 - [29] Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial [J]. *Hypertens*, 2016, 34 (8): 1639-1647. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000977.
 - [30] Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10234): 1444-1451. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30554-7.
 - [31] Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10293): 2476-2486. DOI: 10.1016/S0140-6736 (21) 00788-1.
 - [32] Kandzari ED, Townsend RR, Kario K, et al. Safety and efficacy of renal denervation in patients taking antihypertensive medications [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82 (19): 1809-1823. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.08.045.
 - [33] Kario K, Yokoi Y, Okamura K, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial [J]. *Hypertens Res*, 2022, 45 (2): 221-231. DOI: 10.1038/s41440-021-00754-7.
 - [34] Azizi M, Saxena M, Wang Y, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: the RADIANCE II randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 329 (8): 651-661. DOI: 10.1001/jama.2023.0713.
 - [35] 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 (RADIO SOUND-HTN) [J]. *Circulation*, 2019, 139 (5): 590-600. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037654.
 - [36] Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (42): 3474-3482. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz118.
 - [37] Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial [J]. *Lancet*, 2022, 399 (10333): 1401-1410. DOI: 10.1016/S0140-6736 (22) 00455-X.
 - [38] Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10361): 1405-1416. DOI: 10.1016/S0140-6736 (22) 01787-1.
 - [39] Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial [J]. *EuroIntervention*, 2022, 18 (8): e677-e685. DOI: 10.4244/EIJ-D-22-00305.
 - [40] Kim BK, Böhm M, Mahfoud F, et al. Renal denervation for treatment of uncontrolled hypertension in an Asian population: results from the Global SYMPPLICITY Registry in South Korea (GSR Korea) [J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30 (5): 315-321. DOI: 10.1038/jhh.2015.77.
 - [41] Kim BK, Kim HS, Park SJ, et al. Long-term outcomes after renal denervation in an Asian population: results from the Global SYMPPLICITY Registry in South Korea (GSR Korea) [J]. *Hypertens Res*, 2021, 44 (9): 1099-1104. DOI: 10.1038/s41440-021-00683-5.
 - [42] Lee CK, Wang TD, Lee YH, et al. Efficacy and safety of renal denervation for patients with uncontrolled hypertension in taiwan: 3-year results from the global SYMPPLICITY registry-Taiwan (GSR-Taiwan) [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2019, 35 (6): 618-626. DOI: 10.6515/ACS.201911_35 (6).20190826A.
 - [43] Al Ghorani H, Kulenthiran S, Recktenwald MJM, et al. 10-year outcomes of catheter-based renal denervation in patients with resistant hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81 (5): 517-519. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.038.
 - [44] Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, et al. Review and Meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation [J]. *EuroIntervention*, 2020, 16 (1): 89-96. DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00902.
 - [45] Sanders MF, Reitsma JB, Morpey M, et al. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32 (9): 1440-1447. DOI: 10.1093/ndt/gfx088.
 - [46] Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Six-month results of treatment-blinded medication titration for hypertension control after randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO trial [J]. *Circulation*, 2019, 139 (22): 2542-2553. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040451.
 - [47] Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (4): 219-227. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu441.
 - [48] Gosse P, Cremer A, Pereira H, et al. Twenty-four-hour blood pressure monitoring to predict and assess impact of renal denervation: the DENERHTN study (Renal Denervation for Hypertension) [J]. *Hypertension*, 2017, 69 (3): 494-500.

- DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08448.
- [49] 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. DOI: 10.1038/s41598-018-33783-3.
- [50] Gosse P, Cremer A, Kirtane AJ, et al. Ambulatory blood pressure monitoring to predict response to renal denervation: a post hoc analysis of the RADIANCE-HTN SOLO study [J]. *Hypertension*, 2021, 77 (2): 529-536. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16292.
- [51] Saxena M, Schmieder RE, Kirtane AJ, et al. Predictors of blood pressure response to ultrasound renal denervation in the RADIANCE-HTN SOLO study [J]. *J Hum Hypertens*, 2022, 36 (7): 629-639. DOI: 10.1038/s41371-021-00547-y.
- [52] Zhou H, Xu Y, Chen W, et al. Present evidence of determinants to predict the efficacy of renal denervation [J]. *Int J Hypertens*, 2022, 2022: 5694127. DOI: 10.1155/2022/5694127.
- [53] Rohla M, Nahler A, Lambert T, et al. Predictors of response to renal denervation for resistant arterial hypertension: a single center experience [J]. *J Hypertens*, 2016, 34 (1): 123-129. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000764.
- [54] Id D, Bertog SC, Ziegler AK, et al. Predictors of blood pressure response: obesity is associated with a less pronounced treatment response after renal denervation [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 87 (1): E30-E38. DOI: 10.1002/ccd.26068.
- [55] Fengler K, Rommel KP, Hoellriegel R, et al. Pulse wave velocity predicts response to renal denervation in isolated systolic hypertension [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (5): e005879. DOI: 10.1161/JAHA.117.005879.
- [56] Burlacu A, Brinza C, Floria M, et al. Predicting renal denervation response in resistant high blood pressure by arterial stiffness assessment: a systematic review [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (16): 4837. DOI: 10.3390/jcm11164837.
- [57] 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. DOI: 10.1186/s12967-023-03919-9.
- [58] 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. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012779.
- [59] Fudim M, Sobotka AA, Yin YH, et al. Selective vs. global renal denervation: a case for less is more [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20 (5): 37. DOI: 10.1007/s11906-018-0838-2.
- [60] Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, et al. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (2): 176-182. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr352.
- [61] Wan SH, Hart M, Hajjar I. A novel measurement index for antihypertensive medication burden and its use [J]. *Hypertension*, 2009, 54 (5): e135-e136. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140681.
- [62] Fatani N, Dixon DL, Van Tassel BW, et al. Systolic blood pressure time in target range and cardiovascular outcomes in patients with hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (10): 1290-1299. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.014.
- [63] Doumas M, Tsioufis C, Fletcher R, et al. Time in therapeutic range, as a determinant of all-cause mortality in patients with hypertension [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (11): e007131. DOI: 10.1161/JAHA.117.007131.
- [64] Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80 (20): 1871-1880. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.802.
- [65] Wang J. Pivotal trial of target renal denervation to treat hypertension: SMART study. Presented at: EuroPCR 2023. May 17, 2023. Paris, France.
- [66] Gao F. Effectiveness and safety of the Netrod six-electrode radiofrequency renal denervation system for the treatment of uncontrolled essential hypertension: a prospective multicenter randomized sham-controlled clinical trial [J/OL]. (2023-5-17) https://media.pcronline.com/diapos/EuroPCR2023/1264-20230517_1115_Room_Maillot_Gao_Fei_1111100_12683/Gao_Fei_20230517_1030_Room_Maillot.pdf.
- [67] Jiang XJ, R. G. Effectiveness and safety of Iberis four-electrode radiofrequency renal denervation system for the treatment of uncontrolled primary hypertension (Iberis-htn study) [J/OL]. (2023-7-1) http://www.citmd.com/CIT/2023/program_search_cn.php?act=list&s_type=86&keytype=2.
- [68] 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. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001798.
- [69] 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): 2224-31b. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu093.

(收稿日期: 2023-11-25)

(编辑: 齐彤)