

·综述 General review·

肾交感神经导管消融术治疗难治性高血压临床研究进展

朱清一, 彭文, 柴湘平, 周胜华

【摘要】 高血压是一个全球性问题,虽然现有的药物治疗取得了一定的成效,但其中的难治性高血压经正规药物治疗后,却仍然无法降至目标值。近年来,随着肾交感神经在高血压发病过程中的深入研究及导管技术的迅速发展,经皮肾动脉交感神经导管射频消融术治疗难治性高血压的尝试,为难治性高血压患者带来了新的疗法,本文就这一新兴技术的临床研究进展作一综述。

【关键词】 难治性高血压; 肾动脉交感神经; 导管消融术

中图分类号: R544.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2012)-08-0692-04

Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: recent progress in clinical research ZHU Qing-yi, PENG Wen, CHAI Xiang-ping, ZHOU Sheng-hua. Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: ZHOU Sheng-hua, E-mail: zhougqin@21cn.com.cn

【Abstract】 Hypertension has been a global problem. Although remarkable success in the clinical treatment for resistant hypertension has been achieved, the ideal level of blood pressure still cannot be obtained by the combination use of drugs. Recently, with the deep-going study about the role of renal sympathetic nerve in the hypertension pathogenesis as well as with the rapid development of catheter-based technique, the trials of using catheter-based renal sympathetic denervation to treat resistant hypertension have been practiced in clinical work. This technique has brought new hope to the patients with refractory hypertension. This paper aims to make a review concerning the recent progress in this newly-developed technique. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 692-695)

【Key words】 resistant hypertension; renal sympathetic nerve; catheter-based denervation

过去 50 年里,高血压的药物治疗取得了显著成效,但估计到 2025 年,全球仍有超过 1.5 亿人诊断为高血压,其中 30% 为难治性高血压,半数以上接受正规药物治疗的患者,其血压仍高于目标值^[1]。高血压的发病机制至今未明,这也是药物治疗的本质局限所在。随着心导管技术的进步,近年来出现的经皮肾动脉交感神经导管射频消融术(catheter-based renal sympathetic denervation, CRSD)治疗难治性高血压的尝试,为难治性高血压患者带来了新的希望。

1 CRSD 治疗难治性高血压的理论依据

现在普遍接受原发性高血压的发病机制是神经源性的,其发生发展皆由于交感神经系统的过度

激活。

肾交感神经由传入神经和传出神经组成。传出神经指交感神经干的胸段和腰段发出节前神经元轴突,到达椎前和椎旁交感神经节。肾交感神经节前纤维伴行于肾动脉并进入肾门,之后分成细小的神经纤维束与血管伴行并渗入肾皮质及近髓质区域。肾交感神经能增加去甲肾上腺素的产生和释放。当肾交感神经被激活后, β_1 肾上腺素能受体可介导肾素的释放, α_1 受体的激活可导致水钠重吸收和肾血管收缩,从而引起肾血流量的减少、血压的升高。肾传入神经主要发源于肾盂管壁^[2]。肾内的病理状况如缺血,低氧,氧化性应激及其他原发性肾病都可以使它激活。升高的传入神经信号通过中枢的整合(特别是延髓孤束核),直接影响外周交感神经活动,不仅局限于肾脏还包括神经支配的所有器官,如直接控制外周血管阻力,直接影响心脏收缩、心脏频率和节律,还包括控制水钠重吸收和循环血

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.08.021

作者单位: 410011 长沙 中南大学湘雅二医院心内科
(朱清一,周胜华),急诊科(彭文,柴湘平)

通信作者: 周胜华 E-mail: zhougqin@21cn.com.cn

容量。因此,中枢交感神经过度激活可导致高血压、收缩性心衰及伴随而来的诸如胰岛素抵抗、睡眠障碍、利尿剂抵抗等疾病^[3]。

肾交感神经活动,作为导致高血压复杂病理生理状况的主要因素,已经被多项动物模型和人体试验所证实^[4]。目前,靶向控制高血压交感神经过度激活的治疗策略有药物类(传统用药——ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂以及利尿剂;中枢交感神经阻滞剂、中枢一氧化氮、活性氧类、HMG-CoA 还原酶抑制剂——他汀类)等,有氧运动,减肥,精神减压;手术类治疗包括肾脏去神经术、长期颈动脉压力感受器刺激及深部脑刺激^[1]。其中,肾脏去神经术作为治疗策略已经在多种动物(啮齿类、猪、犬、绵羊等)的多种疾病状态上得到验证,包括高血压(遗传的、盐敏感的、肥胖相关的等)、心肌梗死(冠状动脉结扎)、心力衰竭(冠状动脉结扎、快速心房起搏等)和肾脏疾病(手术或化学方法的肾脏部分切除)^[5]。在抗高血压药物使用之前,就已经有局部交感神经切除术应用于治疗难治性高血压,但由于其众多的并发症及手术后的高发病率及病死率没能继续。随着介入技术的迅猛发展,CRSD 治疗难治性高血压的临床研究的开展,让这一治疗技术迎来了新的生机。

2 CRSD 治疗难治性高血压的临床研究现状

目前世界各地已有多个机构开展此项研究,其中最具有影响的是以下 6 项试验。

Krum 等^[6]在澳大利亚和欧洲的 5 个中心进行了 CRSD 治疗难治性高血压多中心安全性和验证原则的队列研究(The Symplicity HTN-1 Trail)。研究 2007 年 6 月-2008 年 9 月纳入 45 例平均使用 4.7 种抗高血压药物的难治性高血压患者实施 CRSD 治疗并随访 1 年。结果显示术后即刻与术前相比平均诊室血压降低,术后 1 个月显著降低,并在第 3、6、9、12 个月的随访期间持续下降,肾小球滤过率估计值(eGFR)为 $(81 \pm 23) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$;肾脏去甲肾上腺素流溢率(renal noradrenaline spillover)平均降低值为 47%(95%CI 28% ~ 65%)。结论是 CRSD 手术能安全有效地降低血压且没有严重并发症。尽管多数患者血压下降显著,但仍有 6 例(13%)患者血压几乎没有下降,可能由于肾交感神经消融不充分,或交感神经传入传出纤维活动不是导致他们高血压的因素。另外,该实验缺乏对照组,缺乏安慰剂因素,未能控制霍桑效应,样本量过小,且仅以去甲肾上腺素流溢率来标志去神经的完

成,是其不足。

为解决 HTN-1 实验设计的局限性,实验组继续在 24 个中心进行了前瞻性随机对照试验(HTN-2)以检验 CRSD 对难治性高血压患者的安全性和有效性^[7]。研究纳入 106 例符合要求的患者,在 2009 年 6 月 9 日至 2010 年 1 月 15 日随机分为肾脏去神经组($n = 52$)和对照组($n = 54$)。对 52 例中 49 例参加手术者和 54 例中 51 例对照者在主要观察终点 6 个月时进行评价。结果显示诊室血压在手术组明显下降,对照组无明显变化,6 个月时的组间差异为 33/11 mmHg ($P < 0.0001$)。未出现严重的并发症,不良反应的发生也未见组间差异。一个值得注意的问题是,交感神经的再生可能会削弱降压效果,尽管神经可能在移植器官再生,但还没有报道肾交感活动在人类中会得以恢复。并且心脏移植后心绞痛不再发作可能提示传入神经纤维是不能再生的。在长达 2 年的研究中,未发现 CRSD 后抗高血压的作用有所减弱。

与此同时,Mahfoud 等^[8]对 50 例合并有难治性高血压的代谢综合征患者进行了研究。其中 37 例为治疗组,13 例为对照组,有 26 例同时参加了 HTN-2 试验(手术组有 17 例,对照组有 9 例)。在 2009 年 3 月至 2010 年 5 月进行治疗并随访 3 个月。结果治疗组平均诊室血压显著下降;3 个月以后,治疗组快速血糖、口服糖耐量试验餐后 2 h 血糖、胰岛素水平、C 肽水平均显著下降。体内稳态模型评价胰岛素抵抗也从 6.0 ± 0.9 降至 2.4 ± 0.8 ($P = 0.001$)。对照组血压和代谢标志物没有显著变化。他们首次证明了 CRSD 除了能显著降压还能改善难治性高血压患者的糖代谢状况,鉴于高血压患者常伴有高胰岛素血症和胰岛素抵抗,后者又是高血压的发病因素之一,该试验为高血压病因治疗提供了有力佐证。

为了观察 CRSD 术对患者心率和呼吸在运动状态下的适应性的影响,Ukena 等^[9]于 2009 年 3 月至 2010 年 10 月开展了另一项 HTN-2 的扩展试验,选取了 37 例接受了双侧 CRSD 的患者和 9 例对照组患者,作为观察对象,并随访 3 个月。其中有 28 例参加了 HTN-2 试验。结果:在手术组,3 个月与基线水平相比,安静时血压和最大运动后血压均显著下降,而氧吸入峰值未改变。运动终止 2 min 后血压明显下降。术后安静时心率降低,而最大运动心率及运动时心率增长量均无变化。心率恢复值在术后显著提高。对照组这些值均无显著改变。研究表明

CRSD 可以显著降低安静时、运动时及运动恢复期的血压,而不影响心肺对运动的反应。血压调节和心率调节均可以适应升高的运动功率,无低血压反应,心率在安静和运动恢复期也比术前显著降低,从而支持该手术治疗难治性高血压的安全性和有效性。

此外, Voskuil 等^[10]于 2010 年 6 月至 11 月对 11 例难治性原发性高血压患者行 CRSD,并随访一个月,是该手术在荷兰的第一次尝试。结果显示平均诊室血压同其他试验一样明显降低。他们同时注意到醛固酮水平由 (391 ± 210) pmol/L 降至 (250 ± 142) pmol/L ($P = 0.03$);而血浆肾素活性没有改变 ($P = 0.43$)。醛固酮水平的下降同样可以提示 CRSD 手术对 RAAS——这一对高血压发生起重要作用的因素也进行了干预。

最近, Prochnau 等^[11]为检测标准电生理导管应用于 CRSD 的可行性和安全性,使用 7 FR 口径的标准可控射频消融导管对 12 例难治性高血压患者行低能量肾动脉射频消融。评价基线值及消融后 1 个月和 3 个月的 24 h 动态血压,均明显降低。短期内随访未见血管并发症。评价肾功能的血浆肌酐和尿蛋白与基线值相比均无变化。

以上 6 项试验有力地证明 CRSD 手术在难治性高血压患者身上的显著疗效,间接从高胰岛素血症和 RAAS 这 2 种高血压的发病机制上提供了治疗依据,并证明手术在保证降压效果的同时对整体水平的交感活动调节没有造成伤害。另外还为这项手术的开展提供了设备应用上的指导。

3 CRSD 具体实施的注意事项

3.1 CRSD 治疗难治性高血压的手术方法

HTN 试验及其扩展试验手术器械及步骤基本一致,以 Mahfoud 等^[8]的报道最为详细:通过股动脉路径行肾动脉造影以确定解剖正常。在 renal double curve(RDC)或左胸廓内动脉(LIMA)导引导管的引导下引入治疗导管(Simplicity 或 Flex 导管, Ardian Inc, Palo Alto, CA, USA)。以小于 8 W 的低能量进行每个点持续 2 min 的射频消融,总共 6 个点在纵向和旋转向各相距 5 mm 以上,导管从肾动脉第 1 分叉送至入肾门。整个过程中持续监测导管尖端阻抗和温度,射频能量也根据之前设定好的进行调节。对于射频能量送入时产生的弥漫性内脏疼痛,静脉给予抗焦虑药和镇静剂。整个过程平均用时 42 min。

Voskuil 等^[10]应用标准 Seldinger 技术从股动脉引入 8 F 的鞘管,静脉肝素量为 1 000 IE/kg。导引导管为 8 F 的 RDC 或 LIMA 以及 5 F 的软头直导管,之后再引入带射频电极的可控导管。术前给予 50 μ g 芬太尼,术后血管造影,余同上。

Prochnau 等^[11]的研究重点在手术器械,他们选择双侧股动脉开口,左侧通路用于血管造影排除肾动脉硬化,使用的是 Judkins Right [JR 4] 导管 (Cordis Corporation, Miami, FL, USA);右侧使用的是 7 Fr 口径的可控射频消融导 (Marinr[®]; Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA)。双径路可以在消融过程中注射对比剂。术后予每天服用阿司匹林 100 mg,共 3 个月。使用的导管与其他试验不同,这与消融部位的接触压力和尖端温度是相适应的,会导致消融面积大小的不同。另外,该试验每个点射频消融能量的应用时间在 0.5 ~ 1 min,较短,能量在 8 ~ 13 W。他们的优点是广泛使用标准导管,这样可以将这种设备(比如标准射频能量发射器)应用于电生理实验室。这种手控电生理导管对于熟悉冠状静脉系统射频消融和主动脉窦射频消融治疗室性心律失常的操作者来说相对容易^[11]。

3.2 CRSD 治疗难治性高血压研究对象的筛选

HTN-2 比 HTN-1 的筛选标准更为科学和详细,其他试验也基本依据 HTN-2 的标准。

3.2.1 纳入标准 患者年龄在 18 ~ 85 岁;收缩压 > 160 mmHg 或 > 150 mmHg 伴有 2 型糖尿病;已服用 3 种以上降压药(包括 1 种利尿剂)^[7],CT、MRI 或肾动脉造影证实双肾动脉解剖正常。

3.2.2 排除标准 肾小球滤过率 < 45 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²;1 型糖尿病;MRI 的禁忌证;器质性瓣膜狭窄型心脏病;已孕或研究期间准备怀孕;心肌梗死病史;之前 6 个月有不稳定性心绞痛或脑血管事件发生。影响血流动力学的肾动脉狭窄、之前行过肾动脉介入治疗或解剖异常(定义为口径 < 4 mm,长度 < 20 mm,或不止 1 支肾动脉)^[6]。

3.3 CRSD 治疗效果评价指标的选取

3.3.1 血压 简单的将高血压患者纳入研究可能会引起非特异性的降压情况,如因多次测量导致对平均值的回归,霍桑效应以及试验中的良好依从性。HTN-2 通过以下方法有效地消除了这些混淆因素:①试验前进行 2 次连续血压筛查;在筛查前给予患者家庭血压监测仪和药物日志,以检验患者自测血压和服药的依从性。②诊室血压通过仪器自动测量;入选前 2 周内用药不变。这样可以使对照组

在 6 个月随访期血压仍保持不变;研究在多个高血压中心由经验丰富的研究团队进行。研究观察到诊室血压下降 32/12 mmHg, 如果持续下去,将会有效降低心血管的发病率和病死率,其有效性进一步被家测血压和 24 h 动态血压所证实,这两者能更准确地反映心血管系统的整体血压负担并因此能更好的预测高血压并发症^[12]。其中,24 h 动态血压还能有效避免白大衣高血压及保证观察者公平性。

3.3.2 肾功能 在另一种介入治疗高血压方法——经皮肾动脉穿腔支架植入术(PTRS)中就观察到术后肾功能的降低^[13]。Hypertension 杂志曾对 HTN-1 提出有关肾功能的担忧;在 2 年的研究过程中有 10 例患者 eGFR 下降 $16.0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 其中 5 例在 1 年以后未服用螺内酯或其他利尿剂仍有较小却显著的降低 ($7.8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)。Petidis 等^[14]的回答是在头 12 个月用药无改变,而那之后,用药限制被放宽,尤其是螺内酯和其他利尿剂,这提示手术过程可能与利尿剂敏感性升高有关,因此导致了肾前性氮质血症。于是在 HTN-2 试验中严格控制用药变化,除了肾小球滤过率还加入血浆肌酐和半胱氨酸蛋白酶抑制剂作为监测肾功能的指标,并证明甚至对于轻到中等肾功能受损的患者肾交感神经射频消融术都是安全的^[7]。

3.3.3 去甲肾上腺素流溢率 去甲肾上腺素流溢率反映了肾传出神经去神经的程度,并伴有肾素活性下降一半和肾血流量的增加,其值在 HTN-1 中显著下降,而 Voskuil 等^[10]只观察到醛固酮的降低,他们猜想是样本含量过低的缘故。有研究表明,去甲肾上腺素流溢率反映了局部交感神经活动的异质性,比如在肾脏和骨骼肌中升高而在心肌、皮肤或其他局部却不同,因此交感神经系统不能当作升高或降低的整体。由于缺乏在清醒动物的血管床上直接持续监测交感活动的方法,我们还不能得出高血压的发生就是由于交感活动增强的结论,也无法得知肾的交感活动在神经源性高血压中起多大作用^[15]。

总的来说 CRSD 对难治性高血压患者是有利的^[4],其应用领域有望扩展至心衰、快速性心律失常、糖尿病、肥胖、慢性肾病等。但其临床应用仍处于探索阶段,其发病机制,评价指标的选择及远期疗效还需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] Fisher JP, Fadel PJ. Therapeutic strategies for targeting excessive central sympathetic activation in human hypertension [J]. *Exp Physiol*, 2010, 95: 572 - 580.
- [2] Papademetriou V, Doumas M, Tsioufis K. Renal sympathetic denervation for the treatment of difficult-to-control or resistant hypertension. *Int J Hypertens*, 2011;196518. Epub 2011 Mar 30.
- [3] Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, et al. Sympatho-renal axis in chronic disease [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100: 1049 - 1057.
- [4] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 932 - 934.
- [5] 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: 1195 - 1201.
- [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: 1275 - 1281.
- [7] 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: 1903 - 1909.
- [8] 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: 1940 - 1946.
- [9] 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: 1176 - 1182.
- [10] Voskuil M, Verloop WL, Blankestijn PJ, et al. Percutaneous renal denervation for the treatment of resistant essential hypertension; the first Dutch experience [J]. *Neth Heart J*, 2011, 19: 319 - 323.
- [11] Prochnau D, Lucas N, Kuehnert H, et al. Catheter-based renal denervation for drug-resistant hypertension by using a standard electrophysiology catheter [J]. *Eur Intervention*, 2012, 7: 1077 - 1080.
- [12] Thompson KA, Kar S, Makkar R, et al. Drug-resistant hypertension: is renal sympathetic denervation the answer? [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2011, 13: 93 - 95.
- [13] Patel R, White CJ. Renal intervention to treat hypertension[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2012, 14: 142 - 149.
- [14] Petidis K, Anyfanti P, Doumas M. Renal sympathetic denervation; renal function concerns [J]. *Hypertension*, 2011,58: e19.
- [15] Osborn JW, Fink GD. Region-specific changes in sympathetic nerve activity in angiotensin II-salt hypertension in the rat[J]. *Exp Physiol*, 2010, 95: 61 - 68.

(收稿日期:2012-02-22)

(本文编辑:俞瑞纳)

[1] Fisher JP, Fadel PJ. Therapeutic strategies for targeting excessive