

• 专 论 Special comment •

肾交感神经消融术临床研究进展

周 耕, 卢 川, 程永德

【摘要】 近期,肾交感神经消融术(catheter-based renal sympathetic denervation,RDN)的研究成果引起了介入放射学家、血管外科医师的兴趣,亦引起了学术界对肾交感神经在多种疾病发生发展中的用机制亦的重视。此技术不仅为多种以交感神经过度活化为特点的疾病提供了新的治疗方法,也为进一步了解此类疾病的病理生理学研究提供了机会。本文对该技术的研究现状、临床应用、禁忌证、操作步骤、疗效及并发症作一论述。

【关键词】 肾交感神经;消融;临床应用;并发症;介入放射学

中图分类号:R541.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-01-0001-07

The application of catheter-based renal sympathetic denervation in clinical practice: recent progress in clinical research ZHOU Geng, LU Chuan, CHENG Yong-de. College of Radiology, Taishan Medical University, Taian, Shandong Province 271000, China

Corresponding author: CHENG Yong-de, E-mail: jrfxzz@163.com

【Abstract】 Recently, the research achievement in catheter-based renal sympathetic denervation technique has greatly attracted the interest of interventional radiologists and vascular surgeons. The academic circles begin to pay more attention to the effect of renal sympathetic nerve activation on the development of various diseases. Catheter-based renal sympathetic nerve ablation provides new therapeutic methods for the disorders that are characterized by excessive sympathetic activation. Moreover, this technique offers certain opportunities for physicians to make researches to further understand the pathophysiology of these diseases. This article aims to make a comprehensive review about the catheter-based renal sympathetic denervation, focusing on its current situation, the clinical application, the contraindications, the operative procedures, the effectiveness, the complications, etc.(J Intervent Radiol, 2013, 22: 001-007)

【Key words】 renal sympathetic nerve; ablation; clinical application; complication; interventional radiology

20 世纪 50 年代初期,外科去肾交感神经方法在增加尿钠排泄、利尿、减少肾素释放等方面起到一定效果,然而,因其常有直立性低血压、失禁等严重并发症发生,且围手术期病死率、远期并发症发生率均较高,已被药物治疗所替代^[1]。

最近兴起的肾交感神经消融术(catheter-based renal sympathetic denervation,RDN)技术,可消融肾脏传入和传出交感神经,使选择性人肾脏神经去除成为可能,且该技术对交感神经活动的抑制可对多

种与交感神经过度活化相关的疾病产生有益影响,如高血压、心力衰竭、心律失常、慢性肾病、阻塞性睡眠呼吸暂停等,并可改善糖代谢及胰岛素抵抗,是一种并发症发生率很低、效果显著持久的介入手术^[2-4]。

1 RDN 的原理与临床应用

RDN 在病理生理学方面的作用原理:肾脏是调控心血管功能、血压、内环境稳态的中心环节,研究表明肾脏至少通过释放肾素及对水钠的重吸收两种方式参与上述调节。交感神经在这两种方式中都直接或间接起到了关键作用。高血压、左心室肥厚、心力衰竭、心率失常、慢性肾病(CKD)及胰岛素抵抗等多种疾病均以交感神经过度活化为显著特点^[5-6]。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.01.001

作者单位:271000 山东泰安 泰山医学院放射学院[卢 川、程永德(本院兼职教授)];泰山医学院放射学院研究生(周 耕)

通信作者:程永德 E-mail: jrfxzz@163.com

1.1 顽固性高血压

交感神经过度活化是造成高血压发生发展的主要原因。肾交感传入和传出神经与血压调控密切相关。交感神经传出纤维调节肾血管阻力、肾血流及球旁细胞分泌肾素,且投射于中枢神经系统参与多数下丘脑及延髓神经中枢的激活,这些中枢同时接受颈动脉窦及主动脉弓压力感受器的神经纤维。

无论是何种类型的原发性高血压均以交感神经显著活化、肾上腺素水平增高为特点。而 RDN 可中断位于肾动脉外膜内的肾交感神经传入及传出纤维,这使 RDN 成为打破肾上腺素能神经系统、肾素血管紧张素轴与血压升高三者之间恶性循环的合理方法^[7-8]。见图 1。

Symplecity HTN-1 实验(非随机对照)报道来自

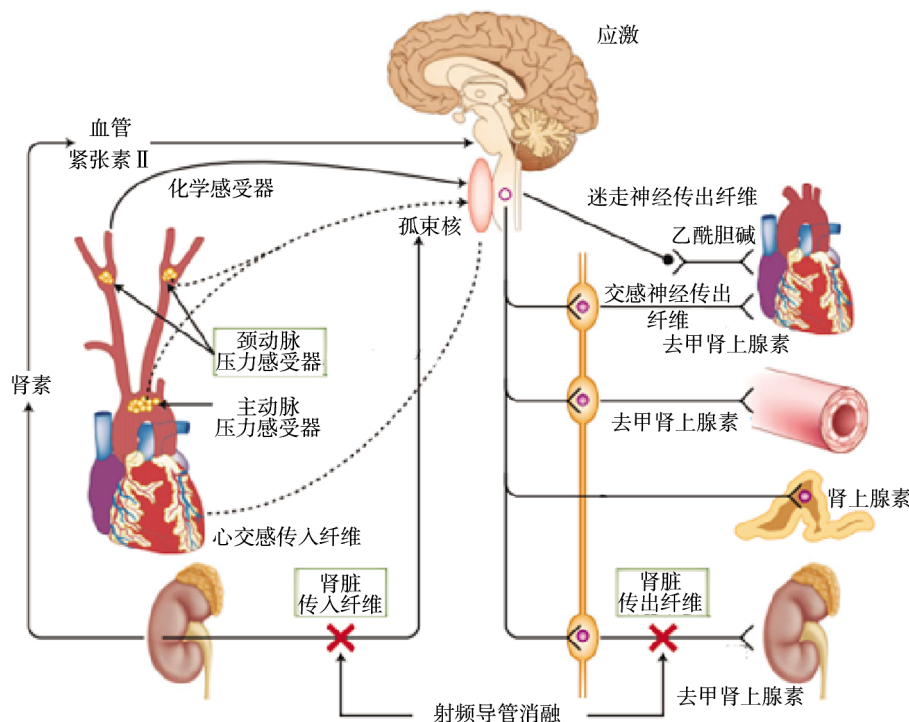


图 1 病理生理原理示意图

澳洲 19 个中心共计 153 例患者 RDN 术后长期随访的研究结果,患者平均年龄(57 ± 11)岁,39%为女性,31%患有糖尿病,22%有冠心病史^[9]。平均诊室血压为($176/98 \pm 17/15$) mmHg,肾小球滤过率(GFR)为(83 ± 20) ml·min⁻¹·1.73 m⁻²,射频治疗时间为 38 min。术后 1、3、6、12、18 和 24 个月随访,诊室血压下降平均值分别为 20/10、24/11、25/11、23/11、26/14 及 32/14 mmHg。认为 RDN 可显著降低顽固性高血压患者血压,并维持至 2 年随访,无明显不良事件。

Symplecity HTN-2 实验(随机对照)将 106 例顽固性高血压患者分为 RDN 组(52 例)和对照组(54 例),术后 6 个月随访时发现,RDN 组中 49 例(94%)患者的诊室血压平均下降了 32/12 mmHg(基线值为 178/96 mmHg, $P < 0.0001$),而对照组 51 例(94%)则无显著下降,为 1/0 mmHg(基线值为 178/97 mmHg,收缩压 $P = 0.77$,舒张压 $P = 0.83$)^[10]。RDN 组与对照组间的血压差别为 33/11 mmHg($P <$

0.0001)。RDN 组的 49 例中,41 例(84%)收缩压降幅大于 10 mmHg,对照组为 18 例(35%),组间差异有统计学意义($P < 0.0001$)。两组间并发症发生率无显著差异,认为 RDN 是可显著降低顽固性高血压患者血压的安全有效方法。

Krum 等^[3]对澳洲及欧洲 5 个中心 45 例行 RDN 手术的顽固性高血压患者进行研究,以评价 RDN 的有效性及一亚组的去甲肾上腺素流溢率,并于术前、术后即时和术后 14~30 d 行磁共振血管造影,患者术前平均基线诊室血压为 177/101 mmHg(平均服用 4.7 种降压药),GFR 为 81 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²,结果显示去甲肾上腺素流溢率降低 47%。1、3、6、9 及 12 个月随访时诊室血压分别降低 14/10、21/10、22/11、24/11 及 27/17 mmHg,ANOVA 分析显示收缩压及舒张压均较基线血压明显降低($P < 0.001$)。1 例出现术中肾动脉夹层,未残留后遗症,未见其他血管并发症,磁共振肾动脉血管造影仅发现 1 例非治疗区末梢血管非梗阻性变形。

此外,高血压患者的血压变异性加重了终末器官的损伤,血压变异性的增加与交感神经活化有关。Zuern 等^[11]对 11 例顽固性高血压患者[(68.9 ± 7.0)岁,基线收缩压为(189 ± 23)mmHg,使用(5.6 ± 2.1)种降压药物)]行双侧 RDN 治疗。治疗前至治疗后 6 个月监测 24 h 动态血压,计算 24 h 收缩压标准差(SDsys)及最大收缩压(MAXsys)和连续 2 次测得收缩压的最大差值(Δ maxsys),发现 RDN 术后 6 个月,SDsys 从 (16.9 ± 4.6)mmHg 降至 (13.5 ± 2.5)mmHg ($P = 0.003$),MAXsys 从(190 ± 22)mmHg 降至(172 ± 20) mmHg ($P < 0.001$), Δ maxsys 从(40 ± 15)mmHg 降至(28 ± 7) mmHg($P = 0.006$)。诊室收缩压下降了(30.4 ± 27.7)mmHg($P = 0.007$),认为 RDN 可以显著降低顽固性高血压患者的血压变异性,并改善高血压患者的预后。

成功行肾动脉成形术后仍存在顽固性高血压的患者并非罕见。Ziegler 等^[8]对 1 例存在肾动脉支架的高血压患者行 RDN 术,术后 1、3 个月患者血压分别由 221/108 mmHg 降至 185/93 mmHg 和 182/95 mmHg,认为 RDN 对存在肾动脉支架的高血压患者同样有效。

通常,RDN 消融双侧,对于肾动脉狭窄或畸形的患者往往不采取 RDN,但 Himmel 等^[12]报道 1 例单侧 RDN 的成功案例。患者为 83 岁女性,服用 7 种降压药物。患者单侧 RDN 术后诊室收缩压 1 个月随访时无显著下降,3 个月随访时有显著减低[(173 ± 22)mmHg 比(148 ± 15)mmHg; $P < 0.001$]。1、3 个月随访时诊室舒张压无显著降低,未见并发症。认为单侧 RDN 可用于顽固性高血压的治疗。

1.2 左心室肥厚

去甲肾上腺素流溢率的增加被认为是促进左心室肥厚的因素之一。而 RDN 可显著降低患者去甲肾上腺素流溢率,Krum 等^[3]的研究显示 RDN 术后去甲肾上腺素流溢率降低 47%。

Brandt 等^[13]对 RDN 在改善左心室肥厚及收缩舒张功能中的作用进行了研究。对 46 例患者行双侧 RDN,术后 1、6 个月随访时血压分别下降为 22.5/7.2 mmHg 和 27.8/8.8 mmHg ($P < 0.001$),室间隔厚度从(14.1 ± 1.9)mm 分别降至(13.4 ± 2.1)mm 和(12.5 ± 1.4)mm($P = 0.007$),左心室重量指数从(53.9 ± 15.6) g/m^{2.7}[(112.4 ± 33.9)g/m²]降至(47.0 ± 14.2)g/m^{2.7}[(103.6 ± 30.5)g/m²]和(44.7 ± 14.9)g/m^{2.7}[(94.9 ± 29.8)g/m²],差异有统计学差异($P = 0.001$);等容舒张期时间从(109.1 ± 21.7)ms 缩短至

(85.6 ± 24.4)ms($P = 0.006$);射血分数从 63.1% ± 8.1% 升至 70.1% ± 11.5%($P < 0.001$),认为 RDN 除了降低血压外还可显著降低左心室质量,提高射血功能,改善预后和心脏重塑。

Schlaich 等^[2]也有 RDN 术后左心室质量显著减轻的类似报道。

1.3 心动过速

交感神经活化在室性心律失常的发病中有重要作用。Ukena 等^[14]报道 2 例行 RDN 的慢性心力衰竭患者,术后患者室性心动过速症状明显减轻。Ukena 等^[15]的研究也显示 RDN 具有降低顽固性高血压患者静息心率的作用。

1.4 心力衰竭

心力衰竭具有神经激素过度激活及容量超负荷的特点。肾交感神经活性与心力衰竭关系的研究表明,肾交感神经过度活化降低了心房钠尿肽的尿钠排泄作用。Triposkiadis 等^[16]也指出交感神经活性增加是心力衰竭的病理生理特征之一。Sobotka 等^[17]认为除抗心律失常作用外,RDN 对慢性心力衰竭也具有益影响。

1.5 代谢综合征

交感神经活化对新陈代谢有明显不良作用,其兴奋性的增加是代谢功能改变,如超重、肥胖、空腹血糖受损、胰岛素抵抗等一系列临床症状的主要原因。1997 年 Masuo 等^[18]发现长期交感神经活化可诱发胰岛素抵抗,机制是活化的交感神经影响血流动力学,减少葡萄糖摄取及抑制肌细胞。10 年后,Mancia 等^[19]又提出交感神经的长期活化是代谢综合征的诱发因素。同时,Huggett 等^[20]的研究发现交感神经活化参与了代谢综合征的发病,增加发生糖尿病的风险,而 RDN 对交感神经的抑制有助于血糖控制。RDN 通过抑制交感神经,减少去甲肾上腺素的释放达到改善空腹血糖水平、增加胰岛素敏感性的目的。

Straznicky 等^[21]使用正常血糖高胰岛素钳夹技术证明,RDN 术后 3 个月胰岛素敏感性提高 17.5%,肾小球高滤过率及尿白蛋白现象均有改善。

Mahfoud 等^[4]对 50 例顽固性高血压患者进行研究,对 37 例行 RDN 术,13 例作为对照组。研究发现治疗组在 3 个月时除血压明显降低外(平均下降 32/12 mmHg),空腹血糖水平、空腹胰岛素值、C-肽水平及胰岛素分泌功能均获改善。

基于交感神经的上述代谢调节作用,有理由相信 RDN 降低交感神经兴奋性的作用有助于改善机

体代谢。

1.6 CKD

交感神经过度活化参与了 CKD 的发生与发展。对肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 的抑制可以减慢肾病和蛋白尿的进展,而 RDN 可打破肾交感传入传出平衡,降低 CKD 患者血压及交感兴奋性,抑制肾素分泌及 RAS 激活。Schlaich 等^[22]研究发现,RDN 除了对血流动力学和代谢作用有有益影响外,对胰岛素抵抗及肾小球过度滤过患者有肾脏保护作用。

1.7 阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA)

OSA 与高血压的关系发现已有 30 余年,调查显示 OSA 在高血压患者中有较高的发生率,交感神经系统的活化被认定是睡眠障碍的共同病理生理特性,且顽固性高血压患者的耐药程度与 OSA 的严重程度呈正相关。Pratt-Ubunama 等^[23]的研究认为血浆醛固酮浓度增加可加重 OSA 症状。

Witkowski 等^[24]对 10 例 OSA 患者行 RDN 手术,评价其疗效,并于术后 3、6 个月随访,检测方法包括多导睡眠图、血生化及血压监测。6 个月随访时显示,诊室收缩压/舒张压平均降低 34/13 mmHg,平均血红蛋白 A1c 水平显著降低 (从 6.1%降至 5.6%; $P < 0.05$),呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI) 显著降低 (16.3 次/h 降至 4.5 次/h; $P = 0.05$),氧饱和度下降指数也有降低 (13.0 次/h 降至 8.7 次/h; $P = 0.11$),埃普沃思嗜睡量表得分显著下降 (9.00 分降至 7.00 分; $P < 0.05$),认为 RDN 可改善 OSA 症状。

1.8 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS)

最近研究发现 PCOS 是交感神经活化的一种状态,其严重性与活化程度呈正相关。Lara 等^[25]认为卵巢功能一定程度下受交感神经系统控制,其活化导致了 PCOS 发生。Sverrisdóttir 等^[26]也指出 PCOS 与交感神经活化有关。可认为 RDN 对交感神经活动的抑制对 PCOS 有有益影响。

Schlaich 等^[27]报道 2 例 PCOS 患者行 RDN 术后即时去甲肾上腺素流溢率分别降低 5% 和 8%,术后 3 个月胰岛素敏感性分别提高 20.9% 和 14.4%。

此外,Oparil 等^[28]基于 RDN 降低去甲肾上腺素流溢率及交感神经活化在 PCOS 发病过程中起关键作用等事实,认为 RDN 可用于 PCOS 的治疗。

2 操作方法

肾交感神经呈网状穿过肾动脉外膜,在 RDN 手术中,特制的导管经股动脉置入并在血管造影下送入肾动脉内,选择性损毁肾交感神经 (图 2)。此外,Martin 等^[29]提出 RDN 应在清醒镇静麻醉下进行,因为消融过程中患者可出现一过性肾绞痛。

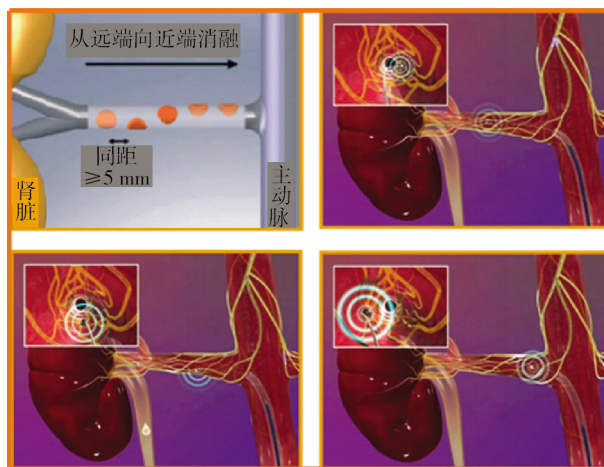


图 2 RDN 模式图

2.1 射频消融

RDN 采用 Seldinger 技术选股动脉入路逆行穿刺后造影检查显示全部血管解剖结构 (若存在肾衰竭此步可省略),再行肾动脉造影后在路图指引下将导管置于动脉远端近分支处行射频消融,通过血管造影确认消融导管尖部位置,启动发生器,功率一般选择 5 ~ 8 W,阻抗下降温度升高证明定位良好,在最靠近肾动脉分叉处的消融部位消融 120 s,后撤导管,消融部位间距至少 5 mm,后撤过程中旋转至少 45°,重度消融以形成一螺旋排列的 4 ~ 6 个间断的消融靶点,消融温度 50℃ 左右 (图 3、4)^[30-31]。



图 3 Symplicity 导管系统:可操纵射频消融导管,控制台提供阻抗、脉冲能量及射频消融时间等反馈信息

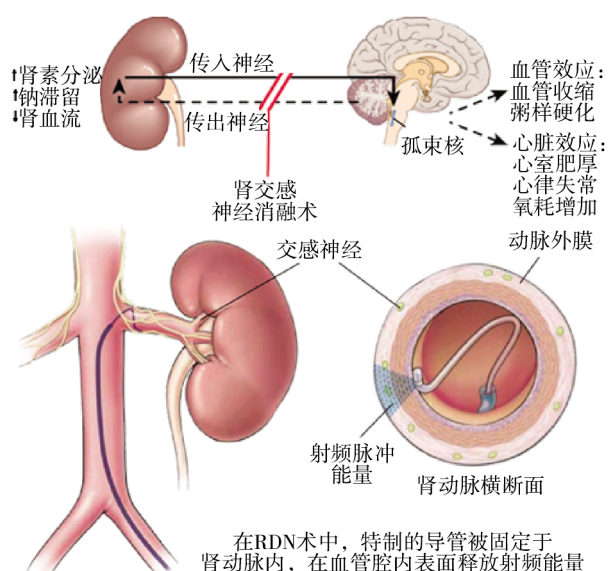


图4 射频消融模式图

2.2 冷冻消融

RDN 射频治疗中常致弥漫性腹痛,甚至致手术失败。氩氦刀消融可明显改善疼痛及射频消融过程中的不适,且氩氦刀消融对血管内皮的损伤较射频消融更小。

Prochnau 等^[32]用 15 只绵羊对肾交感神经氩氦刀消融术的安全性及可行性进行研究, Seldinger 技术穿刺股动脉,将冷凝导管导入肾动脉,每侧消融 4 处,温度为 -81°C ,持续 4 min,期间未见并发症,术后免疫组化证实神经轴索损伤明显,认为该技术安全有效。

2.3 化学消融

此外,另一种全新的肾交感神经化学消融技术也已在近期的动物实验中获得成功(图 5)。

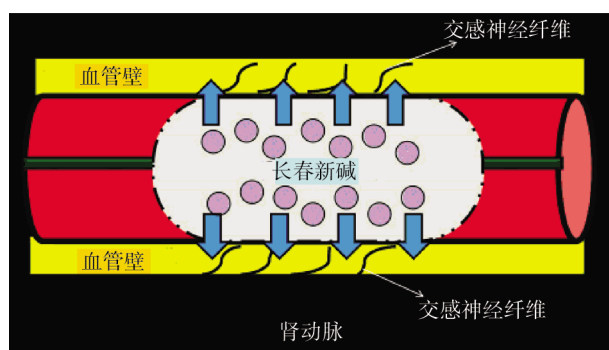


图5 改装球囊导管在血管壁释放长春新碱模式图

Egbelakin 等^[33]指出局部释放神经毒性药物是 RDN 的备选方案,如长春新碱。

Stefanadis 等^[34]采用动物实验对长春新碱化学消融肾交感神经的疗效进行评价,对 14 头 3~5 月龄长白猪在全麻下用 Seldinger 方法经股动脉置入

导管,并确定肾动脉消融部位,使用特制的周围环绕 6 个直径 $25\ \mu\text{m}$ 侧孔的导管对其一侧肾动脉进行消融,长春新碱浓度为 $25\ \text{mg/L}$,共注入 $4\ \text{mL}$,对侧血管使用安慰剂(对照组),手术均成功,未见并发症,28 d 后处死取标本,发现长春新碱组无损神经数目显著低于对照组 (8.6 ± 3.4 比 11.7 ± 3.1 , $P = 0.01$),认为经导管释放长春新碱可显著损毁肾交感神经。

2.4 其他

此外,尚有经腹腔入路,于肾动脉外膜面注射神经毒性药物损毁肾交感神经,以避免损伤肾动脉内膜的消融方法正在研究中。

3 禁忌证

RDN 目前的禁忌证包括:① 肾动脉解剖结构不合适(直径 $< 4\ \text{mm}$;长度 $< 20\ \text{mm}$;肌纤维发育不良;显著狭窄);② $\text{dGFR} < 45\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\ \text{m}^{-2}$ 。正常血管变异如副肾动脉及多支肾动脉为相对禁忌证。

4 并发症

Mahfoud 等^[35]报道其统计的 RDN 并发症的发生率约为 2%(5/206)。

4.1 疼痛

由于对传入感觉神经纤维的损毁,RDN 术中及术后常可出现疼痛。Doumas 等^[36]报道 4 例出现短暂、间歇及持续疼痛的患者,通过给予止痛剂及非甾体抗炎药治愈。Simonetti 等^[37]报道 1 例 RDN 术后持续性腹痛(约 12 h)患者,通过止痛药获得控制。有报道 4 例肋腹痛及肾区痛患者,止痛剂均可缓解^[9]。Krum 等^[3]报道 45 例行 RDN 的患者中,1 例出现背痛。此外,Sapoval 等^[31]提出 RDN 过程疼痛明显,应使用麻醉及止痛剂,其发生与动脉外膜受热有关,多为深部腰痛,与肾动脉夹层或扩张患者的疼痛类似,主张射频开始 2 min 前滴注麻醉药物。

4.2 肾动脉夹层

有报道 153 例 RDN 手术中,术后仅 1 例出现肾动脉夹层。Mahfoud 等^[35]报道 206 例 RDN 手术中,也发生 1 例肾动脉夹层。

4.3 假性动脉瘤

有报道 153 例行 RDN 手术患者中,3 例出现股动脉穿刺点部位假性动脉瘤伴血肿^[9]。还有报道 RDN 术后 52 例中 3 例发生股动脉假性动脉瘤^[10]。Krum 等^[3]报道 RDN 术后 45 例中 1 例出现股动脉假性动

脉瘤。Mahfoud 等^[35]报道 206 例 RDN 手术中,4 例出现股动脉假性动脉瘤。

4.4 心动过缓

有报道 52 例行 RDN 手术患者中,7 例出现术中一过性心动过缓,部分需使用阿托品治疗^[10]。

4.5 肾动脉狭窄

有报道 153 例行 RDN 患者中,1 例术后 6 个月随访发现肾动脉狭窄需血管成形术治疗,其余患者进行磁共振血管造影、CT 血管造影及多普勒彩色超声检查随访,未发现肾动脉狭窄或畸形^[9]。

4.6 其他

Krum 等^[3]研究的 45 例行 RDN 手术的患者中,围手术期并发症还包括 1 例术后低血压,1 例尿路感染,1 例感觉异常。据现有文献资料,无肾功能损害并发症的报道。

综上所述,RDN 较以前外科切除肾交感神经有显著优势,这使多种与交感神经过度活化相关的疾病有了新的治疗选择。虽然,RDN 还处于临床应用早期,但其在多种疾病的治疗中显示出有效性,尤其是顽固性高血压,现有的研究已初步验证 RDN 的安全性及其潜在的应用价值。

[参 考 文 献]

- [1] Hoobler SW, Manning JT, Paine WG, et al. The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study[J]. *Circulation*, 1951, 4: 173 - 183.
- [2] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 932 - 934.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 杨宁,程康安,李拥军. 去肾交感神经支配术与高血压[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 441 - 446.
- [6] Schlaich MP, Hering D, Sobotka P, et al. Effects of renal denervation on sympathetic activation, blood pressure, and glucose metabolism in patients with resistant hypertension [J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 10.
- [7] DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, 11: 197 - 200.
- [8] Ziegler AK, Franke J, Bertog SC. Renal denervation in a patient with prior renal artery stenting [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 28: 1 - 24.
- [9] 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: 911 - 917.
- [10] 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.
- [11] Zuern CS, Rizas KD, Eick C, et al. Effects of renal sympathetic denervation on 24-hour blood pressure variability [J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 134.
- [12] Himmel F, Bode F, Mortensen K, et al. Successful single-sided renal denervation approach in a patient with stenosis of an accessory renal artery[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2012, 14: 187 - 188.
- [13] Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 901 - 909.
- [14] 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: 63 - 67.
- [15] 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.
- [16] Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 1747 - 1762.
- [17] Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, et al. Sympatho-renal axis in chronic disease[J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100: 1049 - 1057.
- [18] Masuo K, Mikami H, Ogiwara T, et al. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population [J]. *Am J Hypertens*, 1997, 10: 77 - 83.
- [19] Mancina G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome [J]. *J Hypertens*, 2007, 25: 909 - 920.
- [20] Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension[J]. *Circulation*, 2003, 108: 3097 - 3101.
- [21] Straznicky NE, Grima MT, Lambert EA, et al. Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals [J]. *J Hypertens*, 2011, 29: 553 - 564.
- [22] 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.
- [23] Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension[J]. Chest, 2007, 131: 453 - 459.
- [24] Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, 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: 559 - 565.
- [25] Lara HE, Ferruz JL, Luza S, et al. Activation of ovarian sympathetic nerves in polycystic ovary syndrome [J]. Endocrinology, 1993, 133: 2690 - 2695.
- [26] Sverrisdóttir YB, Mogren T, Kataoka J, et al. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth? [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 294: E576 - E581.
- [27] Schlaich MP, Straznicki N, Grima M, et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? [J]. J Hypertens, 2011, 29: 991 - 996.
- [28] Oparil S, Narkiewicz K, Kjeldsen S, et al. Renal nerve ablation: emerging role in therapeutics[J]. Blood Press, 2011, 20: 253 - 255.
- [29] Martin EA, Victor RG. Promise, promise, and potential limitations of invasive devices to treat hypertension [J]. Curr Cardiol Rep, 2011, 13: 86 - 92.
- [30] 朱清一, 彭文, 柴湘平, 等. 肾交感神经导管消融术治疗难治性高血压临床研究进展 [J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 692 - 695.
- [31] Sapoval M, Azizi M, Bobrie G, et al. Endovascular renal artery denervation: why, when, and how? [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35: 463 - 471.
- [32] Prochnau D, Figulla HR, Romeike BF, et al. Percutaneous catheter-based cryoablation of the renal artery is effective for sympathetic denervation in a sheep model [J]. Int J Cardiol, 2011, 152: 268 - 270.
- [33] Egbelakin A, Ferguson MJ, Macgill EA, et al. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 56: 361 - 367.
- [34] Stefanadis C. Renal denervation in resistant hypertension: radiofrequency ablation and chemical denervation[J]. Hellenic J Cardiol, 2011, 52: 481 - 482.
- [35] Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, et al. Treatment strategies for resistant arterial hypertension[J]. Dtsch Arztebl Int, 2011, 108: 725 - 731.
- [36] Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010, 105: 570 - 576.
- [37] Simonetti G, Spinelli A, Gandini R, et al. Endovascular radiofrequency renal denervation in treating refractory arterial hypertension: a preliminary experience [J]. Radiol Med, 2012, 117: 426 - 444.

(收稿日期:2012-08-02)

(本文编辑:侯虹鲁)