

·综述 General review·

经导管肾交感神经射频消融术临床研究进展

潘 涛, 郭金和, 滕皋军

【摘要】 经导管肾交感神经射频消融术(RDN)是治疗顽固性高血压的新手段,进一步研究发现RDN术还可治疗交感神经活性增高相关疾病,如代谢性疾病、心功能不全、心律失常、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、多囊卵巢综合征和肾功能不全等。本文就 RDN 术临床研究进展作一综述。

【关键词】 肾交感神经射频消融术; 顽固性高血压; 交感神经活性; 临床研究

中图分类号:R544.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-12-1113-06

Clinical research progress in percutaneous catheter ablation of renal sympathetic nerve PAN Tao, GUO Jin-he, TENG Gao-jun. Department of Interventional Radiology & Vascular Surgery, Affiliated Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu Province 210009, China

Corresponding author: GUO Jin-he, E-mail: jinheguo@sina.com

【Abstract】 Transcatheter renal sympathetic denervation with radiofrequency ablation has become a new treatment for refractory hypertension. Recent studies have showed that renal sympathetic denervation can also treat the diseases that are related to increased sympathetic nerve activity, such as metabolic diseases, cardiac dysfunction, arrhythmia, obstructive sleep apnea syndrome, polycystic ovary syndrome, renal failure, etc. This paper aims to make a general review on the recent clinical research progress about renal sympathetic denervation with radiofrequency ablation. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 1113-1118)

【Key words】 radiofrequency ablation of renal sympathetic nerve; refractory hypertension; sympathetic nerve activity; clinical research

早在 20 世纪 20 年代,由于缺乏有效药物治疗,交感神经切除术已尝试用于治疗严重高血压患者。Smithwick 等^[1]1955 年报道采用内脏交感神经切除术治疗 1 506 例顽固性高血压患者,术后约 50% 患者血压得以控制,5 年生存率显著提高,且病死率明显降低;但由于术后常伴发直立性低血压、肠道功能紊乱、性功能障碍及失禁等严重并发症^[2],这一技术未能广泛应用于临床。Krum 等^[3]2009 年首次报道经导管肾交感神经射频消融术(RDN)可有效治疗顽固性高血压,这一发现使 RDN 成为研究热点。研究发现,RDN 除表现出治疗顽固性高血压临床效果,还可改善糖代谢异常^[4]、控制心律失常^[5]、

减轻心力衰竭^[6]、治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)^[7]等。然而 2014 年一项大规模、前瞻性、假手术随机对照研究表明,RDN 与假手术相比,在降低诊室收缩压上差异无统计学意义^[8]。这一结果令人震惊,引起人们重新审视 RDN 临床疗效。现将 RDN 临床研究进展综述如下。

1 肾交感神经病理生理作用

肾交感神经包括肾传出神经和肾传入神经,主要聚集在肾动脉外膜及其周围,并呈网络状分布,从而控制血压和肾功能^[9]。Atherton 等^[10]研究表明,以肾动脉管腔横断面中心为圆点,管腔内壁外 2.0 mm 范围内交感神经占总数的 90.5%,如此解剖结构正处于射频能量可达范围,使 RDN 术实施成为可能。

肾传出神经起源于 T₈~L₁ 脊髓中间外侧柱,主要作用于肾小球出球小动脉、入球小动脉、远近端肾小管、髓襻升支粗段以及球旁器^[11];肾交感神经激活时,肾传出神经增加去甲肾上腺素(NE)释放,主要包括 3 个作用:①作用于肾血管平滑肌上 α₁A

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.12.022

基金项目: 国家自然科学基金(81471762)、财政部工信部成果转化项目(财 2012-258)

作者单位: 210009 南京 东南大学附属中大医院介入与血管外科(潘 涛、郭金和、滕皋军);东南大学医学院(潘 涛)

通信作者: 郭金和 E-mail: jinheguo@sina.com

受体,减少肾血流量和肾小球滤过率(GFR)^[12];②作用于肾小管基底膜上 $\alpha 1B$ 受体,增加肾小管抗利尿作用^[13];③作用于入球小动脉旁颗粒细胞上 $\beta 1$ 受体,促进肾素分泌,并在肾小管重吸收水钠过程中发挥重要调节作用^[14]。

与肾传出神经纤维在肾脏广泛分布不同,肾传入神经纤维主要聚集在肾骨盆区域^[15]。骨盆压力是肾传入神经活性的重要影响因素,尿流率增加可提高其活性,进而导致肾传出神经活性降低及尿钠排泄增加^[16]。当各种刺激引起肾脏化学、机械感受器兴奋时,肾传入神经传递冲动向脑干及下丘脑等多个部位投射,调节全身交感神经兴奋性,并影响受交感神经支配之器官^[17-18]。

基于上述机制,肾交感神经长期兴奋可以激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),增加循环容量,提高外周血管阻力,影响心脏收缩^[19],激活心血管系统重构,最终导致高血压^[20]、代谢性疾病^[21]、心力衰竭^[22]、OSAS^[23]等疾病。

2 RDN 治疗顽固性高血压

顽固性高血压指高血压患者在接受 3 种或以上降压药物(包括利尿剂)且剂量合理情况下,血压仍不能控制在 140/90 mmHg(伴有糖尿病及肾病患者 130/80 mmHg)以下^[24-25],肾交感神经系统激活在其发生发展中起重要作用。一项针对顽固性高血压进行的 RDN 术 I 期研究(Symlicity HTN-1)^[3]首次报道 RDN 术临床应用,50 例顽固性高血压患者中 45 例接受 RDN 术治疗,5 例不符合入选标准作为对照组,术后 1、3、6、9、12 个月随访时 RDN 术治疗患者血压分别平均降低 14/10 mmHg、21/10 mmHg、22/11 mmHg、24/11 mmHg、27/17 mmHg,其中 10 例 NE 流溢率降低 47%,表明 RDN 可降低肾交感神经活性,而 5 例对照组患者血压无明显变化;接着该研究增加患者至 153 例,其中 18 例完成 2 年随访,结果显示 RDN 降压作用得到很好维持^[26];进一步随访发现,RDN 术后 3 年患者血压平均降低 32.0/14.4 mmHg,其中仅有 1 例因肾动脉狭窄需要植入支架,3 例患者在随访中死亡,但与 RDN 术无直接关系;研究结果表明,RDN 术是一种可安全有效地治疗顽固性高血压的技术^[27]。

随后,Esler 等^[28]报道多中心、开放性、前瞻性 Symlicity HTN-2 研究,106 例顽固性高血压患者随机分为 RDN 治疗组($n=52$)与对照组($n=54$),术后 6 个月随访时 RDN 治疗组患者血压平均降低 32/

12 mmHg,其中 84%收缩压下降幅度 >10 mmHg,而对照组患者血压无明显变化,仅 35%收缩压下降幅度 >10 mmHg;术后 1 年,RDN 治疗组患者收缩压平均降低 28.1 mmHg,对照组患者有 51 例于 6 个月后接受 RDN 术治疗,收缩压平均降低 23.7 mmHg^[29];术后 3 年,患者血压平均降低 33/14 mmHg;术中并发症有血肿 1 例和单侧肾动脉穿孔 1 例,远期并发症包括急性肾衰竭 2 例(处理后痊愈)和死亡 3 例^[30]。该研究结果进一步证实 Symlicity HTN-1 研究发现,肯定了 RDN 术安全性及有效性。

紧随 Symlicity HTN-1 和 HTN-2 研究,2011 年美国多个临床中心开展前瞻性单盲、随机对照的 Symlicity HTN-3 研究^[31],纳入 535 例顽固性高血压患者,以 2:1 随机分为 RDN 组和对照组,所有患者继续服用降压药物,对照组接受肾动脉造影但不作 RDN,6 个月随访时 RDN 组和对照组患者平均收缩压分别下降 14.13 mmHg 和 11.74 mmHg,虽然与术前相比均有显著差异,但两组间差异无统计学意义;24 h 动态血压监测显示,RDN 组和对照组患者平均收缩压分别下降 6.75 mmHg 和 4.79 mmHg,差异无统计学意义^[8]。该结果令人震惊,激起了巨大反响,让近年热衷于 RDN 术治疗顽固性高血压的介入医师们大失所望,Symlicity HTN-4 研究入组工作因而暂停。尽管 Symlicity HTN-3 是目前设计最严谨的 RDN 术临床研究,但还是存在一些缺陷:①入选 535 例患者分处 88 个临床中心,介入医师达 111 人,很多术者缺乏 RDN 手术经验,学习曲线会影响手术效果^[32];②入选患者来自不同人种^[33],其中 1/4 来自黑种人,而既往研究主要来自澳洲和欧洲高加索人,不同种族高血压患者发病机制并不相同^[34];③研究样本量可能较小,不足以满足有统计学意义的样本数。

新近开展的 RDN 术结合标准化阶梯降压治疗(SSAHT)有效缓解顽固性高血压(DENERHTN)研究^[35],将 106 例顽固性高血压患者以 1:1 随机分为 RDN 组(RDN 结合 SSAHT 治疗)和对照组(单纯 SSAHT 治疗),治疗后随访 6 个月发现 RDN 组和对照组患者平均收缩压分别下降 15.8 mmHg、9.9 mmHg,差异有统计学意义;提示 RDN 结合 SSAHT 治疗具有更好的降压效果,从而降低远期心脑血管并发症发生率。因此,不能因 Symlicity HTN-3 研究的阴性结果就全盘否定 RDN 技术,应开展更为科学严谨的临床研究,以获得充分的循证医学证据。

2.1 顽固性高血压伴代谢性疾病

代谢性疾病重要发病机制是胰岛素抵抗,其与交感神经激活之间存在正反馈调节,交感神经过度激活可导致胰岛素抵抗,胰岛素抵抗进一步增加交感神经活性^[36]。Mahfoud 等^[4]2011 年首次报道 RDN 术在降压的同时,也可改善患者糖代谢异常和胰岛素抵抗,研究纳入 50 例顽固性高血压患者(其中 20 例伴有 II 型糖尿病),37 例接受 RDN 治疗,13 例继续药物治疗(对照组),术后 3 个月随访发现 RDN 组患者除血压平均降低 32/12 mmHg,葡萄糖代谢也得到很好改善,空腹血糖由(118±3.4) mg/dl 降至(108±3.8) mg/dl ($P=0.039$),胰岛素浓度由(20.8±3.0) μ IU/ml 降至(9.3±2.5) μ IU/ml ($P=0.006$),C 肽浓度由(5.3±0.6) ng/ml 降至(3.0±0.9) ng/ml ($P=0.002$),稳态模型胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数由(6.0±0.9) ng/ml 降至(2.4±0.8) ng/ml ($P=0.001$),口服葡萄糖耐量试验(OGTT)示 2 h 血糖水平下降 27 mg/dl ($P=0.012$),糖化血红蛋白(HbA1c)浓度无明显变化;而对照组患者血压及上述代谢指标均无明显改变。HbA1c 浓度在 3 个月随访时无明显变化的可能原因,在于随访时间较短,体内红细胞未达到新的生存周期。有研究显示 RDN 术后 6 个月, HbA1c 浓度得到改善^[7]。RDN 术对交感神经、血压及葡萄糖代谢方面的作用,在 Schlaich 等^[37]研究中得到进一步证实。

然而,最新的代谢综合征 RDN 研究(DREAM)^[38]结果与上述研究相反,发现 RDN 术并不能改善代谢综合征患者葡萄糖代谢:29 例符合代谢综合征诊断标准患者纳入研究,其中 5 例伴有 2 型糖尿病,RDN 术后随访 6 个月和 1 年,空腹血糖由(7.2±1.7) mmol/L 分别变为(7.4±2.6) mmol/L ($P=0.34$)、(7.0±1.3) mmol/L ($P=0.34$),胰岛素浓度和 HOMA-IR 指数无明显改变;尽管术后 1 年 RDN 组患者 24 h 动态血压平均下降了 6/5 mmHg,但自我检测血压值与术前相比,差异无统计学意义,因此不能排除白大褂效应之干扰;为评估交感神经活性,10 例患者接受肌肉交感神经活性(MSNA)检测,26 例接受心率变异性(HRV)检测,结果均无明显改变,表明 RDN 术并不能降低交感神经活性。这一结果颠覆了研究者们对 RDN 术对代谢性疾病治疗作用的认识,造成差异的可能原因:①患者入选标准不同,DREAM 研究纳入患者的 MSNA 较高于其它研究^[39-40];② RDN 术操作并未充分消融肾交感神经。目前关于 RDN 术能否改善代谢紊乱的研究报道较少,相关

机制仍不明确,还需要开展更多基础和临床研究。

2.2 顽固性高血压伴心律失常

高血压是心房颤动(房颤)发生的重要危险因素,交感神经长期激活可增加房颤术后复发率^[41],而 RDN 术可减少阵发性或持续性房颤复发。Pokushalov 等^[5]研究观察 RDN 术联合肺静脉隔离术(PVI)对顽固性高血压伴阵发性或持续性房颤的影响,27 例患者随机分为 RDN 联合 PVI 治疗组($n=13$)和单纯 PVI 治疗组($n=14$),术后 12 个月随访显示 RDN 联合 PVI 组患者血压明显下降($P<0.001$),单纯 PVI 组血压下降不明显;RDN 联合 PVI 组患者治疗成功率(无房颤复发或窦性维持)为 69%,明显高于单纯 PVI 组 29% ($P=0.033$),表明 RDN 术在降低顽固性高血压伴房颤患者血压的同时,也可提高房颤控制率。这一结果在 Pokushalov 等^[42]随后的研究中得到证实。

除了减少房颤复发率外,RDN 术还表现出减慢心率的作用。Ukena 等^[43]的研究纳入 46 例顽固性高血压患者,37 例接受 RDN 治疗,9 例作为对照组,术后 3 个月随访发现 RDN 组患者除了血压平均降低 31/9 mmHg 外,静息心率也平均下降 4 次/min。这一结果在其后续更大样本量研究中得到证实^[44]。对慢性心力衰竭患者行 RDN 术治疗,术后室性心动过速症状明显减轻,表明 RDN 术可用于治疗心动过速患者^[45]。

2.3 顽固性高血压伴左心室肥厚

交感神经激活可增加 NE 流溢率,因而是促进左心室肥厚的因素之一。Brandt 等^[46]首次证实 RDN 术在降压的同时,还能减轻患者左心室重量、逆转左心室肥厚、改变心脏重构,研究纳入 64 例顽固性高血压伴左心室肥厚患者,46 例接受 RDN 术治疗,18 例作为对照组,两组患者在 6 个月随访中血肌酐、GFR、血清脑钠肽水平变化无明显差别,但 RDN 在降低患者血压的同时还降低心脏室壁厚度、减轻左心室重量指数、提高左心室射血分数、缩短等容舒张时间,表明 RDN 术对顽固性高血压伴左心室肥厚患者改善预后和心脏重塑有很大帮助。Schlaich 等^[47]的研究也得到类似结果。

2.4 顽固性高血压伴 OSAS

顽固性高血压常伴发 OSAS,而 OSAS 可激活交感神经,从而引发心血管事件^[23]。Witkowski 等^[7]报道对 10 例顽固性高血压伴 OSAS 患者行 RDN 术治疗,术后 6 个月患者血压平均下降 34/13 mmHg,呼吸暂停-低通气指数(AHI)由 16.3 次/h 下降至 4.5 次/h,

OGTT 示 2 h 血糖水平、HbA1c 浓度分别由 7.0 mmol/L、6.1% 下降至 6.4 mmol/L、5.6%，但并未发现空腹血糖有明显变化(可能是该研究中糖尿病患者较少)；表明 RDN 术在降压的同时也可降低 AHI 和 HbA1c 水平，降低心血管不良事件发生风险。

2.5 顽固性高血压伴多囊卵巢综合征

交感神经活性增强可影响卵巢功能，从而导致多囊卵巢综合征(PCOS)发生^[48]。Schlaich 等^[37]报道对 2 例顽固性高血压伴 PCOS 患者行 RDN 术治疗，术后 3 个月患者体重无明显改变，空腹血糖有所降低，胰岛素敏感度增加 17.5%，GFR、尿白蛋白排泄率均降低，反映全身交感神经活性的 MSNA 和 NE 流溢率也有所降低，表明 RDN 术可通过降低交感神经活性治疗 PCOS。但该研究仅有 2 例顽固性高血压伴 PCOS 患者，尚需更大样本量研究证实这一结论。

2.6 顽固性高血压伴肾功能不全

顽固性高血压与肾功能不全互为因果关系，长期交感神经兴奋性增加是肾功能不全病因之一，且明显增加心血管病病死率^[49-50]。Mahfoud 等^[51]2012 年报道 RDN 术对顽固性高血压患者肾脏血流动力学及肾功能的影响，纳入 100 例排除基础肾脏疾病的顽固性高血压患者，88 例接受 RDN 术治疗，12 例作为对照组，RDN 术后 3、6 个月患者血压分别平均下降 22.7/7.7 mmHg、26.6/9.7 mmHg，平均肾动脉阻力指数(RRI)由 0.691 分别下降至 0.674($P=0.037$)、0.670($P=0.017$)，平均胱抑素 C(cystatin C)、GFR 及尿白蛋白均无明显变化，但微量白蛋白尿及大量白蛋白尿患者数量均有所减少，而对照组患者上述指标无显著改变；表明 RDN 术可降低血压，降低 RRI，从而积极改善肾脏血流动力学和肾功能。Hering 等^[52]研究纳入 15 例顽固性高血压伴 3~4 期慢性肾功能不全患者，平均 GFR 为 $31 \text{ ml/min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ ，RDN 术后 1、3、6、12 个月平均诊室血压分别下降 34/14 mmHg、25/11 mmHg、32/15 mmHg、33/19 mmHg，夜间动态血压也显著下降；提示 RDN 术可在短期内安全有效地治疗顽固性高血压伴慢性肾功能不全患者。

2.7 心力衰竭

肾交感神经活性增加可降低心房钠尿肽尿钠排泄作用，是心力衰竭重要病因之一^[22]。降低动脉粥样硬化血栓形成，保持持续健康(REACH)研究^[53]纳入 7 例慢性收缩性心力衰竭患者，平均血压为 112/65 mmHg，RDN 术后 6 个月随访时平均血压降

低 7.1/0.6 mmHg，血肌酐、血清尿素氮水平分别下降 5.7 $\mu\text{mol/L}$ 、1.0 mmol/L，所有患者症状得到明显改善，6 min 步行距离也均有所提高，平均增加 27.1 m；表明 RDN 术可减轻心力衰竭患者症状，提高运动耐受力，改善生活质量。

3 结语

虽然大量研究表明 RDN 术可显著降低顽固性高血压患者血压，但大规模随机、前瞻性、假手术对照的 Symplicity HTN-3 研究并未达到预期结果，需从以下几方面重新审视这一新技术：①RDN 术有效性。Symplicity HTN-3 研究发现，与假手术相比，RDN 术并不能显著降低患者血压，而 Symplicity HTN-1、HTN-2 研究中也有一部分患者血压无明显变化；目前可能的解释是肾交感神经不参与部分顽固性高血压患者发病，或肾交感神经消融不完全，但尚无明确证据，需要开展更多研究来支持这一解释。②RDN 术安全性。RDN 术并发症主要包括术中并发症如血肿、动静脉瘘、动脉穿孔等，远期并发症如肾狭窄、肾功能不全、死亡等，如何更好地改进这一技术或研发新型设备以减少 RDN 术并发症发生，有待进一步探索。③RDN 术推广性。虽然研究提示 RDN 术还可用于治疗其它因交感神经活性增强所致疾病，但现有研究均基于伴发顽固性高血压，不能消除顽固性高血压对这些疾病的影响，因此探讨 RDN 术是否对不伴有顽固性高血压的交感神经激活相关疾病仍有治疗作用，是未来研究热点。

RDN 术作为一种新技术尚存不足，但不应以某一阴性研究结果就全盘否定既往研究结果，甚至否认这一技术，而是需要更多更加科学严谨的临床研究作进一步探索，以获得充分的循证医学证据。从现有资料看，RDN 术仍具有广阔前景，期望通过正确合理的临床应用，使更多患者从中获益。

〔参考文献〕

- [1] Smithwick RH. Hypertensive vascular disease: results of and indications for splanchnicectomy[J]. J Chronic Dis, 1955, 1: 477-496.
- [2] Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases[J]. Lancet, 1953, 1: 403-408.
- [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] Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1163-1170.
- [6] Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, et al. Sympatho-renal axis in chronic disease[J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100: 1049-1057.
- [7] Witkowski A, Prejbisz A, Florkczak 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.
- [8] 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: 1393-1401.
- [9] Bertog SC, Sobotka PA, Sievert H. Renal denervation for hypertension[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 249-258.
- [10] Atherton DS, Deep NL, Mendelsohn FO. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study[J]. *Clin Anat*, 2012, 25: 628-633.
- [11] 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.
- [12] Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion[J]. *Klin Wochenschr*, 1989, 67: 858-864.
- [13] Bell-Reuss E, Trevino DL, Gottschalk CW. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption[J]. *J Clin Invest*, 1976, 57: 1104-1107.
- [14] DiBona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function[J]. *Hypertension*, 2000, 36: 1083-1088.
- [15] Liu L, Barajas L. The rat renal nerves during development[J]. *Anat Embryol (Berl)*, 1993, 188: 345-361.
- [16] Morsing P, Persson AE. Pelvic pressure and tubuloglomerular feedback in hydronephrosis[J]. *Ren Physiol Biochem*, 1990, 13: 181-189.
- [17] 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.
- [18] DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function[J]. *Physiol Rev*, 1997, 77: 75-197.
- [19] 周耕, 卢川, 程永德. 肾交感神经消融术临床研究进展[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 1-7.
- [20] Penesova A, Radikova Z, Cizmarova E, et al. The role of norepinephrine and insulin resistance in an early stage of hypertension[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1148: 490-494.
- [21] 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.
- [22] Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 375-385.
- [23] Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and-independent adrenergic activation in obesity[J]. *Hypertension*, 2005, 46: 321-325.
- [24] 吕天石, 邹英华. 经导管肾动脉交感神经射频消融术治疗顽固性高血压研究进展[J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2013, 1: 65-66.
- [25] 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]. *Circulation*, 2008, 117: e510-e526.
- [26] 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.
- [27] Krum H, Schlaich MP, Bohm M, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study[J]. *Lancet*, 2014, 383: 622-629.
- [28] 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.
- [29] Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2012, 126: 2976-2982.
- [30] Esler MD, Bohm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1752-1759.
- [31] Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial[J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35: 528-535.
- [32] Rodriguez-Leor O, Bonet J, Bayes-Genis A. Renal denervation for resistant hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 182-183.
- [33] 蒋雄京, 董徽. SYMPPLICITY HTN-3 结果阴性不能否定经导管肾神经消融理念[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29: 404-405.
- [34] Luscher TF, Mahfoud F. Renal nerve ablation after SYMPPLICITY HTN-3: confused at the higher level?[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1706-1711.
- [35] 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: 1957-1965.
- [36] Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome[J]. *J Hypertens*, 2007, 25: 909-920.

- [37] 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.
- [38] Verloop WL, Spiering W, Vink EE, et al. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome: the DREAMS-study [J]. *Hypertension*, 2015, 65: 751-757.
- [39] Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series [J]. *Hypertension*, 2012, 60: 1485-1490.
- [40] Hering D, Lambert EA, Marusic P, et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension [J]. *Hypertension*, 2013, 61: 457-464.
- [41] Arimoto T, Tada H, Igarashi M, et al. High washout rate of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging predicts the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22: 1297-1304.
- [42] Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, et al. Renal denervation for improving outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation and hypertension: early experience [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11: 1131-1138.
- [43] 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.
- [44] Ukena C, Mahfoud F, Spies A, et al. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 2846-2851.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 932-934.
- [48] Lansdown A, Rees DA. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target? [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77: 791-801.
- [49] Hausberg M, Grassi G. Mechanisms of sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure: a role for chemoreflex activation? [J]. *J Hypertens*, 2007, 25: 47-49.
- [50] 代子玄, 赵庆彦. 经导管介入肾去交感神经的基础和临床研究进展 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2013, 17: 386-389.
- [51] Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension [J]. *Hypertension*, 2012, 60: 419-424.
- [52] Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 1250-1257.
- [53] Davies JE, Manisty CH, Petraco R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 162: 189-192.

(收稿日期:2015-07-27)

(本文编辑:边 皓)