

tric emptying with down-regulation of muscle-specific microRNAs in Helicobacter pylori-infected mice[J]. Gastroenterology, 2011, 140(1): 189-198.

[22] Monnikes H, van der Voort IR, Wollenberg BA, et al. Gastric perception thresholds are low and sensory neuropeptide levels high in Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia[J]. Digestion, 2005, 71(2): 111-123.

[23] Wu JC. Community-based study on psychological comor-

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.047

idity in functional gastrointestinal disorder[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(Suppl 3): 23-26.

[24] Hall W, Buckley M, Crotty P, et al. Gastric mucosal mast cells are increased in Helicobacter pylori-negative functional dyspepsia[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2003, 1(5): 363-369.

(收稿日期: 2014-06-18 修回日期: 2014-07-08)

肾动脉消融去神经治疗原发性高血压的临床研究进展

贺德梅¹, 邓梦琳¹综述, 陈伟杰^{2△}审校

(1. 重庆市九龙坡区第二人民医院内三科 400052; 2. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科 400010)

关键词: 高血压; 肾动脉; 去神经治疗; 生物医学研究

中图分类号: R544.1+4

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)28-3820-03

高血压是常见危害人类健康的心血管疾病之一, 然而目前高血压的总体治疗效果仍不容乐观^[1]。交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的过度激活是其重要的病理生理基础^[2-4]。现已证实 β -受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂等交感神经与 RAAS 阻滞剂可以有效降低血压、减少心脑血管事件。肾动脉消融去神经技术作为交感神经和 RAAS 活性的非药物阻滞技术于 2009 年首次被报道, 并被成功应用于顽固性高血压的临床治疗^[5], 为高血压的非药物治疗开辟了新天地, 本文就近年肾动脉去神经治疗的临床研究进展作一综述。

1 肾交感神经的解剖与功能

肾动脉交感神经分布于血管外膜及其周围组织中, 分为传入神经和传出神经^[6-7]。延髓头端腹外侧部为传出神经调控区, 节前纤维轴突于腹腔神经节、肠系膜上神经节和主动脉肾神经节换元; 节后纤维与血管伴行进入肾皮质及近髓质区域, 末梢在入球小动脉、近球小体周围分布最密集。肾传入神经主要发源于肾盂管壁, 上行纤维投射到中枢神经系统, 具有调节交感信号传出的功能。传出神经激活, 引起肾血管收缩, 肾血流量和肾小球滤过率降低而导致肾脏缺血性损伤, 促进肾素分泌^[8], 激活 RAAS, 引发相应生物学效应。肾脏的缺血缺氧、肾脏损伤等因素可刺激肾脏传入神经, 经下丘脑交感神经中枢, 致肾脏、心脏、血管等全身多个器官和系统的交感传出信号增强, 进而引起血压升高^[9]。因此, 肾脏既是交感神经兴奋的对象又是兴奋的促进者, 肾交感神经通过上述病理生理机制导致血压增高、动脉硬化、心肌重塑及相应靶器官损害。

2 肾动脉去神经治疗技术的发生、发展

肾动脉去神经治疗源于 20 世纪 40、50 年代的胸腰部内脏神经切除术。研究提示^[10]胸腰部内脏神经切除术可以有效降低恶性高血压患者的血压水平、增强血压控制率。但胸腰部内脏神经切除技术的器官选择性较差, 不能达到内脏神经的器官或者局部选择性切除, 且术后住院时间、康复时间较长, 并发症发生率较高, 限制了内脏神经切除术治疗心血管疾病的长足发展, 但其降压效应是不能被否认的。

2009 年 Krum 教授创立经导管肾动脉消融去神经技术,

并被成功应用于顽固性高血压治疗的临床研究中^[5], 由于导管消融在心律失常的介入治疗中已得到成功应用, 并在世界范围内拥有广泛的技术操作人群, 因此经导管肾动脉消融技术很快成为近年世界医学领域最受关注的焦点。也是目前临床肾动脉去神经治疗技术最成熟的方法。

3 经导管肾动脉消融治疗技术在高血压治疗领域中应用的有效性与安全性评价

2009 年经导管肾动脉消融技术在顽固性高血压治疗中的首个临床研究——Symplicity HTN-1^[5]的结果在柳叶刀杂志公开发表。该研究最早揭示了肾动脉消融用于顽固性高血压治疗的有效性与安全性, 研究结果提示 45 例基础诊室血压为 177/101 mm Hg 的顽固性高血压患者接受肾动脉消融去神经治疗后, 6 月时血压降低幅度达 22/11 mm Hg, 1 年随访时血压降低幅度达 27/17 mm Hg, 且在 1 年的随访过程中无严重的不良事件发生。

2010 年首个相关国际多中心随机对照研究——Symplicity HTN-2 结果发表^[11]。该研究共纳入 106 例顽固性高血压患者, 随机分为肾动脉消融联合药物治疗组(52 例)和单纯药物治疗组(54 例)。随访 6 月结果提示与基线血压水平相比, 肾动脉消融联合药物治疗组患者血压降低幅度为 32/12 mm Hg, 而单纯药物治疗组血压无明显降低; 肾动脉消融组血压达标率提高了 39%, 而药物组血压达标率仅提高了 6%。后单纯药物治疗组中的 35 例患者交叉至肾动脉消融联合药物治疗组, 经肾动脉消融治疗后随访 6 个月的结果显示血压亦降低了 24/8 mm Hg。2012 年最新发表的 Symplicity HTN-2 随访结果^[12]提示肾动脉消融组患者 1 年的血压降低幅度为 28/10 mm Hg, 与半年随访结果类似。在安全性方面, 仅 1 例患者在导引鞘管放置过程中因肾动脉损伤出现夹层, 而植入肾动脉支架, 另有 1 例患者出现了药物可以干预的低血压现象。

澳大利亚 Worthley 等^[13]于 2013 年在欧洲心脏杂志发表了其采用一种多电极射频消融导管行肾动脉消融去神经治疗的前瞻性、多中心、非随机队列研究结果, 共纳入 46 例顽固性高血压患者, 经该多电极射频导管的肾动脉去神经治疗, 患者 6 月随访时的诊室血压较术前亦有显著降低达 26/10 mm Hg,

并无相关严重不良事件发生。

综上所述,前期相关研究结果初步提示经导管肾动脉消融治疗技术可以安全而有效的降低顽固性高血压患者的血压水平,提高血压达标率。

4 肾动脉消融技术的导管选择

经导管肾动脉消融治疗自 2009 年由 Krum 教授提出后至今已近 4 年时间,目前已有临床应用证据报道的消融工具包括温控消融导管系列的普通温控射频消融导管、多电极温控射频消融导管,盐水灌注消融导管系列的普通盐水灌注射频消融导管和盐水灌注射频消融球囊 4 种类型。这 4 种肾动脉消融去神经治疗工具具有各自不同的优势和局限性。

4.1 温控消融导管系列 目前,在相关临床研究中尤以 Ardian 公司设计的肾动脉消融专用 Symplicity 普通温控射频消融导管在临床研究中的应用最广,也是最早被 Krum 等学者应用于肾动脉消融去神经治疗的工具。Symplicity 系列研究结果^[5,11-12]初步证实该导管在肾动脉消融治疗高血压方面应用的有效性。然而,作为普通温控消融导管,根据射频消融相关原理及既往研究结果^[14],该消融导管亦具有温控导管相应的局限性。首先,该导管前端电极面积较小,损伤面积亦较为局限。其次,导管电极与组织(肾动脉内膜)接触局部温度较高,可能对肾动脉局部内膜造成显著损伤,容易形成结痂。结痂的形成一方面限制了射频消融能量向肾动脉深层的透射能力,进而可能影响去神经治疗的效果;另一方面亦可能因为肾动脉局部内膜的损伤、结痂形成而增加了消融局部血栓形成风险,最终可能加大肾动脉狭窄、肾动脉血栓形成等并发症的风险。2012 年德国医生 Vonend 等^[15]报告了 1 例顽固性高血压患者,经 Symplicity 温控射频消融导管去神经治疗 9 个月后,在没有改变降压药治疗方案的情况下患者已经显著降低的血压再次升高至 180/92 mm Hg,经肾动脉造影检查发现右肾动脉口部有 75% 的狭窄,跨狭窄的压力阶差达到 43 mm Hg。提示普通温控消融导管的长期安全性尚有待更多的长期大型临床研究来验证。

2013 年 Worthley 等^[13]医生采用一种多电极温控射频消融导管(即 EnligHTN 肾动脉消融导管)行肾动脉消融去神经治疗,其研究共入选 46 例顽固性高血压患者,经去神经治疗后患者 6 个月随访的诊室血压较术前亦降低了 26/10 mm Hg。初步提示了该型多电极温控射频消融导管在肾动脉消融去神经治疗方面的有效性。与普通温控消融导管相比,该型多电极温控消融导管可以同时于肾动脉的多个位点行去神经治疗,有效的提高了肾动脉消融去神经治疗的效率。然而,EnligHTN 肾动脉消融导管仍为温控消融电极,亦具有前面述及的温控消融导管的相关局限性。而目前其在临床上的应用样本量尚偏小、随访时间仅 6 个月,故其长期有效性及安全性亦有待于进一步的研究验证。

近期 Tempin 等^[16]发表相关文章关注温控射频消融导管行肾动脉消融治疗的安全性问题。其研究采用光学相干层析成像系统(OCT)重点比较了 Symplicity 普通温控射频消融导管及 EnligHTN 多电极温控射频消融导管在肾动脉局部损伤方面的优缺点,结果提示无论 Symplicity 消融导管还是 EnligHTN 多电极消融导管,肾动脉消融治疗后即刻肾动脉内径均有一定程度的缩小,约 96% 的患者肾动脉内膜有不同程度的充血、水肿表现,伴有不同程度的小血栓形成。因此,温控消融导管对肾动脉局部的急性期损伤是确定的,而这种损伤是否会影响到肾动脉消融治疗的远期预后目前尚无大规模长期随

访研究提供证据。

4.2 盐水灌注射频消融导管系列 盐水灌注射频消融导管在心律失常的介入治疗中已经取得良好效果,目前部分研究提示心脏盐水灌注射频消融导管亦可以用于肾动脉去神经治疗中。2012 年初美国学者 Ahmed 等^[17]将心脏的盐水灌注射频消融导管应用于顽固性高血压的肾动脉消融去神经治疗中,纳入 10 例顽固性高血压患者,完成 6 个月随访,结果提示 6 月时血压降低幅度达 21/11 mm Hg,与基线血压水平相比差异统计学意义,未见不良事件发生。初步显示盐水灌注射频消融导管在肾动脉消融治疗高血压方面的有效性与安全性。巴西 Kiu-chi 等^[18]近期发表了应用心脏盐水灌注导管行肾动脉消融去神经治疗的相关研究,共纳入 24 例合并慢性肾功能不全的顽固性高血压患者,经盐水灌注导管肾脏去神经治疗后患者诊室血压由基线的 186/108 mm Hg 下降到 6 个月时的 135/88 mm Hg,动态血压则由基线的 151/92 mm Hg 下降到 6 个月时的 132/85 mm Hg,估算肾小球滤过率则由基线的 $64.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 增加到 $85.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,亦初步提示了心脏盐水灌注射频消融导管在顽固性高血压合并慢性肾功能不全的肾动脉消融去神经治疗中的安全性与有效性。

2013 年 Ormiston 等^[19]亦发表关于盐水灌注射频消融球囊行肾动脉消融去神经治疗原发性高血压的相关研究,结果提示其行肾动脉消融去神经治疗的 8 例顽固性高血压患者在 1 年随访时血压水平较术前降低了 31/10 mm Hg,初步提示盐水灌注射频消融球囊亦可以安全有效的降低顽固性高血压患者的血压水平。

既往关于普通温控消融导管与盐水灌注消融导管的相关研究^[20-21]提示与温控消融导管相比较而言,盐水灌注射频消融导管具有如下特点:(1)盐水灌注消融导管由于盐水的持续灌流及局部血流速度的增加,可以显著降低消融部位的温度,即可以有效的降低消融电极与肾动脉内膜接触局部的温度,因此可能有效减轻对肾动脉消融局部的热损伤,防止消融局部温度过高而发生碳化结痂及血栓形成,从而提高肾动脉消融治疗的安全性。(2)消融电极局部温度的降低可以有效促进消融能量向肾动脉深部透射,提高损伤深度,从而提高其对肾动脉周围神经的损伤程度,改善其降压治疗效果。因此,盐水灌注消融导管可能具有更高的安全性,同时因为其较强的能量透射能力而可能改善其去神经治疗效果。然而,目前在临床研究中关于盐水灌注导管肾动脉消融去神经治疗的临床研究尚不多,更没有长期大型的临床试验来验证上述盐水灌注导管的相关优势。

综上所述,无论 Ardian 公司肾动脉专用的 Symplicity 温控射频消融导管、EnligHTN 多电极温控射频消融导管,还是普通盐水灌注射频消融导管、盐水灌注射频消融球囊等相关工具的长期安全性均尚未得到较好的证实,目前尚无循证医学证据提示哪种导管更加具有优势或者更安全有效,对这一问题的回答有待于更多随机对照研究来探索。

5 小结与展望

肾动脉消融去神经治疗以肾动脉局部神经解剖特点为基础,以调节肾脏局部乃至机体整体交感神经系统及 RAAS 系统活性为中心,近年来得到了长足的发展,初步研究显示了其在原发性高血压治疗领域中的良好应用前景。然而,目前肾动脉消融去神经治疗技术全世界均还处于探索阶段,由于目前多数研究样本量偏小,随访时间相对较短,缺乏对照等因素,尚有较多问题待解决,如消融靶点、终点、导管的选择、效果预测等

均还有待探索,尚需医、工等多学科合作和更多中心、随机对照研究来解决。

参考文献:

- [1] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension(ESH) and of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(28):2159-2219.
- [2] Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension - The pathophysiology of hypertension [J]. *BMJ*, 2001, 322(7291):912-916.
- [3] Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension [J]. *Hypertension*, 2007, 50(3):537-542.
- [4] Esler MD, Eikelis N, Lambert E, et al. Neural mechanisms and management of obesity-related hypertension[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2008, 10(6):456-463.
- [5] 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.
- [6] Augustyniak RA, Picken MM, Leonard D, et al. Sympathetic nerves and the progression of chronic kidney disease during 5/6 nephrectomy: Studies in sympathectomized rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(1):12-18.
- [7] Johns EJ, Kopp UC, Dibona GF. Neural control of renal function[J]. *Physiol Rev*, 2011, 1(2):731-767.
- [8] Wencker D. Acute cardio-renal syndrome: progression from congestive heart failure to congestive kidney failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2007, 4(3):134-138.
- [9] Doulas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(4):570-576.
- [10] Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1 266 cases[J]. *J Am Med Assoc*, 1953, 152(16):1501-1504.
- [11] 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.
- [12] 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(25):2976-2982.
- [13] 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.
- [14] Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, et al. Comparison of in-vivo tissue temperature Profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated ELEC-TRODE VERSUS temperature control in a canine thigh muscle preparation [J]. *Circulation*, 1995, 91(8):2264-2273.
- [15] Vonend O, Antoch G, Rump LC, et al. Secondary rise in blood pressure after renal denervation[J]. *Lancet*, 2012, 380(9843):778.
- [16] Templin C, Jaguszewski M, Ghadri JR, et al. Vascular lesions induced by renal nerve ablation as assessed by optical coherence tomography: pre- and post-procedural comparison with the Simplicity(R) catheter system and the EnligHTN(TM) multi-electrode renal denervation catheter[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(28):2141-2148.
- [17] Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(7):758-765.
- [18] Kiuchi MG, Maia GL, de Queiroz CM, et al. Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(28):2114-2121.
- [19] Ormiston JA, Watson T, van Pelt N, et al. Renal denervation for resistant hypertension using an irrigated radiofrequency balloon: 12-month results from the Renal Hypertension Ablation System(RHAS) trial[J]. *EuroIntervention*, 2013, 9(1):70-74.
- [20] Mittleman RS, Huang SK, de Guzman WT, et al. Use of the saline infusion electrode catheter for improved energy delivery and increased lesion size in radiofrequency catheter ablation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1995, 18(5 Pt 1):1022-1027.
- [21] Weiss C, Antz M, Eick O, et al. Radiofrequency catheter ablation using cooled electrodes: impact of irrigation flow rate and catheter contact pressure on lesion dimensions [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002, 25(4 Pt 1):463-469.