

2021年欧洲高血压学会关于经导管去肾交感神经术立场文件的解读：经导管去肾交感神经术真的要来了！

王捷

【关键词】 经导管去肾交感神经术； 高血压； 主要不良心血管事件

【中图分类号】 R544.1

欧洲高血压学会(European Society of Hypertension, ESH)最近新发布的立场文件^[1],与其在2018年发布的高血压管理指南^[2]中对经导管去肾交感神经术(renal denervation, RDN)最大的不同是:3年前对RDN作为治疗高血压的常规疗法,尚抱着怀疑和不推荐的态度,而今已明确地表态,RDN可以作为临床上控制血压的三种方法之一(其他两种方法是生活方式改善和药物治疗)。这一态度明确而坚定。基于这一总的原则,立场文件详细地阐述和解释了支持这一立场的基础研究/循证医学证据和这一疗法目前所面临的主要问题和挑战,并提出了如何将这一疗法运用于临床实践中的具体组织架构和措施的建议。

1 RDN治疗高血压具有大量和坚实的基础研究支持

立场文件总结了以肾为中心调节血压的重要双向机制:即通过肾传出神经,调节与肾直接相关的数个生理机制调控血压,如水钠的代谢、肾素血管紧张素、醛固酮系统等;亦通过肾传入神经,经中枢系统调节全身的交感张力,如心肌收缩力和心率、外周血管阻力等参与血压的调节。一般而言,前者是肾调节血压的慢相反应,后者是调节血压的快相反应,这是血压调控中至为关键的体液——神经机制。而RDN则是在这两个水平上,通过体液/神经、传出/传入等双相和双向机制降低交感张力,从而达到治疗高血压的目的。

2 RDN降压效果的确认是建立在临床试验的金方法:随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)的结果之上

立场文件将早期的RDN研究归纳为第一代临床研究,其特征是以难治性高血压为目标人群、未设置假手术作为对照、在试验过程中不控制入选患者的抗高血压药物、RDN手术没有标准化的操作程序等。很显然,第一代研究存在诸多的干扰因素。在从第一代研究所得到的经验教训基础上,第二代RDN临床研究回归了验证治疗高血压疗法的临床科学本质:必须是设立适当对照(假手术)的随机临床试验;必须在没有抗高血压药物的干扰下确认RDN的降压效果;在研究的过程中,必须控制入选患者抗高血压药物的使用^[3]。这些基本的原则,也是评估任何一种抗高血压药物,从多年来数十万患者、数百项研究总结的经验和指南^[4]。在验证器械治疗高血压概念的早期阶段,认为器械治疗高血压的临床试验可以不遵从多年来评价药物治疗高血压得来的经验和规律显然是错误的,并会在实践中碰壁。评价器械治疗高血压的临床试验确实有其特点,例如对于手术的操作程序要有标准化的规定,术者应当具有心血管介入手术的良好训练等。因此在第二代RDN临床研究中,在无法标测肾交感神经的技术条件下,采取了在肾动脉主干和远端分支尽量多次消融和对肾动脉进行环周消融的策略。基于以上原则所进行的第二代已经完成的、设有假手术对照的五项RCT,无论是射频还是超声RDN,都证实了这一疗法的有效性和安全性^[5-9]。

需要特别注意的是,立场文件的作者指出,虽然在所有第二代以假手术为对照的RCT中,均以24 h

DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2021.10.003

作者单位: 210029 江苏南京, 江苏省人民医院; 哥伦比亚大学医学院心脏科

态血压为主要临床终点,但也强调到目前为止,尚未有前瞻性数据证明24 h动态血压对心血管事件预测的价值,没有否定诊室血压在临床试验和实践中的价值。例如临床治疗管控高血压的指南文件是基于经年积累的、主要以诊室血压为主要临床终点的大量RCT结果而生成的;到目前为止,也没有临床循证医学证据表明,一天内血压需要超过正常值多少时间才能对机体造成伤害^[4]。在临床实践中,诊室血压也是医师诊断患者是否高血压和调整患者抗高血压药物的主要依据。所以文件特别指出,大量的数据证明,诊室血压的降低与心血管事件的降低相关。这一点也与中国法规部门^[10]和美国FDA^[11]的观点相同,即诊室血压亦可作为RDN抗高血压疗法的主要临床终点。

值得注意的是,国内业界有呼声希望在RDN临床试验中不设置假手术作为对照;并强调由于条件的限制,不在试验过程中对入选患者抗高血压药物依从性进行硬性指标的监控,如LC-MS/MS(液相质谱-质谱联用检测),并一味追求以24 h动态血压为临床主要终点。结合这次ESH的立场文件和国内的临床实际如患者的服药和24 h动态血压检测依从性更加难以管控,可见在RDN临床试验中,假手术对照的必不可少性,抗高血压药物依从性监测的极端重要性^[12],以及诊室血压和24 h动态血压都可以用来评估器械治疗高血压疗法的科学性。

3 RDN降压的持久性和能否改善心血管事件的发生仍需进一步积累临床循证医学证据

虽然全球注册GSR研究(Global Symplcity Registry)的结果证明RDN术后3年诊室收缩压降低16.5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)^[13],并且在亚组分析中进一步证实,无论患者是否合并糖尿病或慢性肾病,以及年龄是否大于65岁,RND治疗均可带来显著的临床获益,如接受RDN治疗的高血压患者发生主要不良心血管事件的风险降低了26%。但是与海量的抗高血压药物临床试验相比,以RDN为代表的器械治疗高血压在降压持久性方面的数据还显得单薄。与药物相比较,RDN的降压作用有两大优点:(1)无依从性问题;(2)术后血压降低具全天候模式,即血压的降低不会如同药物因血药浓度而导致血压在24 h之内的波动。在评价RDN治疗高血压是否使患者获益时特别要注意到手术前后降压药物的调整,因为RDN术后许多患者减少了降压药物的使用,所以Kandzari等^[14]将药物负荷指数(Medication Burden Index)引入作

为评估RDN疗效的重要参数。在运用由诊室收缩压、24 h平均血压和降压药物负荷指数构成的复合终点评价RDN的有效性时,患者从RDN治疗中获益的可能性比单纯使用降压药物高出近3倍。但这些RDN的降压特性和对患者所服用降压药物影响所带来的临床获益仍需在大规模的RCT和真实世界试验中得到进一步证实。为了进一步验证RDN治疗高血压的长期有效性和安全性,美敦力已将其真实世界全球注册GSR研究扩展至5000例患者,随访5年的GSR-DEFINE研究(URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT01534299)。立场文件中对RDN关于改善心脑血管事件获益的阐述也是基于药物治疗高血压效果的荟萃分析预测得来的^[15-17]。就此而言,也需要进一步积累直接临床证据来评估RDN降压作用对心脑血管事件的预后。

4 RDN手术安全性已得到证实

就未合并肾功能不全的高血压患者而言,RDN具有良好的安全性。立场文件指出,在5769例患者,RDN术后肾动脉支架置入的年发生率只有0.2%,其他的各项围术期、术后30 d内以至3年内的不良事件几乎没有。主要的围术期并发症是罕为发生的因开通股动脉血管通路所导致的血肿或假性动脉瘤。因此,RDN已经显示了优良的安全性^[13]。对于肾功能不全的高血压患者,国内有报道针对肾透析导致高血压患者的RDN临床试验,SMART HD研究(URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT04872114),希望该试验的结果对于填补我们在这一方面的证据空白会有所帮助。国内有公司(URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT01874470)声称其RDN系统可经桡动脉通路抵达肾动脉施行RDN术,希望在不久的将来可以看到这一研究中经桡动脉通路的入选患者比例数和具体例数,和如何克服桡动脉到肾动脉的超长距离及由于肾动脉向足端开口使导管需接近180°回转才能进入肾动脉等问题的。

5 RDN最需解决的挑战是寻找手术效果的预测因子

临床循证医学证据表明,无论使用何种RDN器械、何种能量,如射频、超声和化学消融,对手术有反应的患者(亦称为反应者,即有效率)均为60%~65%^[18],甚至有些患者术后血压不降反升^[5]。因此在RDN治疗高血压领域中,悬而未决的第一重

大问题是,找到可靠的预测因子来选择适合RDN手术的患者,并在术中可即时判断手术的效果。

立场文件罗列了以下几个可能的预测因子:单纯性收缩期高血压、以65岁以上和以下分段的年龄段标准、动脉的刚性或顺应性,术前基线药物的数量和种类、基线心率、患者的肥胖程度,血浆肾素活性和醛固酮水平,是否有阻塞性睡眠呼吸暂停等。但所有这些指标/参数到目前为止仍无定论,且不甚理想。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和标准差目前被认为可能是具有一定可靠性的预测因子。但显而易见,这一因子也无法用来在术中即时判定手术的效果。

RDN的术式也可能会导致手术的效果差异,如使用美敦力SPYRAL射频系统在肾动脉主干进行消融的降压效果不如使用同一系统在肾动脉主干加分支消融的降压效果,也不如使用超声系统在肾动脉主干消融的效果,但使用SPYRAL射频系统在肾动脉主干加分支消融的降压效果与超声在肾动脉主干RDN的降压效果并无差异^[19]。对这一结果的解读是因为SPYRAL系统的消融电极小(4 F)且能量低(3~5 W),因此在肾动脉主干消融不足以达到周边组织足够的深度,消融到相关的神经;而超声消融肾动脉主干即可获得射频消融导管主干加分支消融的结果,提示如果消融能量恰当,消融电极大小合适,能达到足够的深度,在主干消融即可达到主干加分支消融的相同效果。美敦力目前正在开展的SPYRAL DYSTAL研究,即是为了比较肾动脉主干消融、分支消融、主干+分支消融三种术式降压效果有无异同(URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT04311086)。

使用肾动脉内电刺激来标测消融的热点即交感点、冷点即副交感点或交感抑制点和无关点,具有潜在的临床价值^[20]。这一方法已被中国、欧美和日本的多组临床科学家在动物实验和临床试验中所证实^[21-23]。这一方法有着坚实的解剖学^[24]、生理学^[21]和组织学^[21]基础和证据。其优点是,既可用来选择适当的患者人群进行RDN术(如两侧肾动脉均未标测到热点即可能不是合适的患者),又可在术中即时评价RDN手术的效果。但这一方法是否最终能够在临床成为有效且可靠的临床预测因子,尚待大规模、以假手术为对照的RCT确认。我们期待中国应用肾神经标测/选择性消融系统(肾动脉射频消融导管SyMapCath I和射频消融仪SYMPIONEER

S1)的SMART HTN ON-MED研究(URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT02761811)结果早日发布。

6 建议建立RDN临床介入中心

与3年前相比,RDN已是呱呱坠生的婴儿,需要建立合适的环境使其健康成长。从立场文件可以看出,并且据笔者所知,欧美许多医院的心脏科在筹建高血压介入中心和高血压介入门诊,国内也有三甲医院在酝酿成立类似的机构。立场文件中所提出如何在临床施用RDN措施的建议,再一次证明了这一疗法的出现正在改变心脏学科的临床组织结构。这一中心应当由分工明确,高质量的多学科医师组成,并得到医院其他部门支持。对于一个高血压患者的治疗方法是否可施用RDN,应当是多学科医师综合评估,特别是要考量患者自身意愿所得来的结果。在西欧和美国所进行的调查^[25]显示,无论是以患者服用抗高血压药物的种类(从零个到五个以上的药物)、或是以患者诊室收缩压值(从120 mmHg起始直至180 mmHg以上,1 mmHg=0.133 kPa)分组,每个组别均有三分之一以上的患者愿意采取手术方法控制高血压,特别值得注意的是从未服用抗高血压药物的患者愿意以手术治疗的比例高达57%。美国正在进行SPYRAL Preference研究(URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT03548623)来探知患者和医师使用RDN治疗高血压的意愿。显而易见,RDN治疗高血压已从一个概念、学术会场上的讲座到今天正在落地于心血管学科的临床实践之中。

RDN将不可避免地成为今后几年心血管界的一个重大话题,心血管学科的格局甚至都会因其而有所改变。但最后还是“实践是检验真理的标准”,RDN能否在临床上成为一种高血压的疗法已无需质疑,但是否能够在临床实践中推广和健康生长还有待时间的考验。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens*, 2021, 39 (9): 1733-1741.
- [2] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension.

- J Hypertens. 2018, 36 (10) : 1953-2041.
- [3] Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN global clinical trial program: rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J*, 2016, 171 (1) : 82-91.
- [4] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC 8). *J Am Med Assoc*, 2014, 311 (5) : 507-520.
- [5] 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. *Lancet*, 2017, 390 (10108) : 2160-2170.
- [6] 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. *Lancet*, 2018, 391 (10137) : 2346-2355.
- [7] 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. *Lancet*, 2020, 395 (10234) : 1444-1451.
- [8] 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. *Lancet*, 2018, 391 (10137) : 2335-2345.
- [9] 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. *Lancet*, 2021, 397 (10293) : 2476-2486.
- [10] 国家医疗器械技术审评中心. 肾动脉射频消融产品临床试验考虑因素.
- [11] Kandzari DE, Townsend RR, Bakris G, et al. Renal denervation in hypertension patients: Proceedings from an expert consensus roundtable cosponsored by SCAI and NKF. *Catheter Cardio Inte*, 2021, 98 (3) : 416-426.
- [12] Wang Y, Wang JW, Wang Y, et al. Monitoring antihypertensive medication adherence by LC-MS/MS: method establishment and clinical application. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78 (4) : 581-596.
- [13] Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Renal denervation in high-risk patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (23) : 2879-2888.
- [14] Kandzari ED, Hickey GL, Pocock SJ, et al. Prioritised endpoints for device-based hypertension trials: the win ratio methodology. *EuroIntervention*, 2021, 16 (18) : e1496-e1502.
- [15] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. I. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2014, 32 (12) : 2285-2295.
- [16] Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2016, 387 (10022) : 957-967.
- [17] 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. *Lancet*, 2021, 397 (10285) : 1625-1636.
- [18] Townsend RR, Sobotka PA. Catheter-based renal denervation for hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20 (11) : 93.
- [19] 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 (RADIOSOUND-HTN). *Circulation*, 2019, 139 (5) : 590-600.
- [20] Fudim M, Sobotka AA, Yin YH, et al. Selective vs. global renal denervation: a case for less is more. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20 (5) : 37.
- [21] Liu H, Chen W, Lai Y, et al. Selective renal denervation guided by renal nerve Stimulation in canine: a method for identification of optimal ablation target. *Hypertension*, 2019, 74 (3) : 536-545.
- [22] Chinushi M, Izumi D, Iijima K, et al. Blood pressure and autonomic responses to electrical stimulation of the renal arterial nerves before and after ablation of the renal artery. *Hypertension*, 2013, 61 (2) : 450-456.
- [23] de Jong MR, Adiyaman A, Gal P, et al. Renal nerve stimulation-induced blood pressure changes predict ambulatory blood pressure response after renal denervation. *Hypertension*, 2016, 68 (3) : 707-714.
- [24] van Amsterdam WA, Blankestijn PJ, Goldschmeding R, et al. The morphological substrate for renal denervation: Nerve distribution patterns and parasympathetic nerves. A post-mortem histological study. *Ann Anat*, 2016, 204 : 71-79.
- [25] Schmieder RE, Kandzari DE, Wang TD, et al. Differences in patient and physician perspectives on pharmaceutical therapy and renal denervation for the management of hypertension. *J Hypertension*, 2021, 39 (1) : 162-168.

(收稿日期: 2021-10-15)

(编辑: 齐彤)