

# 2012欧洲高血压学会关于经导管去肾交感神经治疗顽固性高血压专家共识解读

卢成志（天津市第一中心医院 心血管病中心，天津 300192）

2012年2月，《高血压》杂志发表了去肾交感神经——介入手段治疗顽固性高血压欧洲高血压学会专家共识<sup>[1]</sup>，在此共识中，欧洲高血压学会专家总结了当前经皮导管肾动脉消融（RDN）术治疗顽固性高血压这一技术应用中的临床证据、需求、建议等发表意见书。肾脏交感神经活性以及中枢神经系统感觉传入信号是RDN术的两个重要靶点。临床研究证实，经导管RDN术可降低交感传入及传出神经流量，导致顽固性高血压患者有临床意义的收缩及舒张压降低。本共识全面论述了RDN术的有效性、安全、局限及争论等。

## 1 难治性高血压流行病学及定义

当今高动脉血压影响着全球将近25%的成人，其流行率预计到2025年可达15亿。血压水平和心血管危险具有线性关系，根据全球性分析，在众多死亡原因中，760万非预期性死亡（约占13.5%总死亡率）中，54%的卒中，47%的缺血性心脏病都与高血压有关。更重要的是，即使轻微的血压值降低，都伴随心血管病发病率与死亡率的显著降低，且与基础血压水平无关。很大一部分患者尽管经过抗高血压药物治疗，仍未达到目标血压，这就是所谓顽固性高血压患者。

根据欧洲高血压学会/欧洲心脏病学会（ESH/ESC）和美国预防、检测、评价和治疗高血压全国联合委员会第7次报告（JNC7）对顽固性高血压的定义：同时足量应用3种不同机制降压药物（包

含利尿剂），血压水平仍持续性高于控制目标。如果患者使用了3种降压药物治疗后，血压还是高于治疗目标，应被定义为顽固性高血压；可以被有效控制的高血压，但是需要使用4种或者以上的药物进行治疗，也被认为是顽固性高血压。需要特别强调，一方面是降压药物要足量使用，另一方面是不同机制的降压药物。成功治疗顽固性高血压还需要考虑多种因素，如改变患者的不良生活方式，对高血压诱因的诊断和治疗，以及有效的多药联合降压治疗。本专家共识对于治疗多长时间达标未予规定。确定患者真正属于顽固性高血压这点非常重要：“未控制的高血压并不等同于顽固性高血压。未控制的高血压可能是由于药物依从性差和（或）治疗方法不足等情况造成的。”确认顽固性高血压只是评估的第一步。

患者需经来自权威中心的高血压病专家评估，经过一系列临床检查确认治疗的抵抗性，除外假抵抗性。值得注意的是，药物治疗依从性差是常见的，如果不仔细调查的话，容易漏掉这一现象。经药物治疗的持续性诊室高血压需要检查家庭自测血压，24小时动态血压监测是非常重要的，将近1/3的“顽固性高血压”患者诊室外血压正常（白大衣效应）。确认“真性”顽固性高血压后，应仔细谨慎的识别影响血压的可逆转因素，如改善生活方式、停止或减少使用影响血压升高的药物等高血压的继发因素。去除这些可逆转因素后，确认血压水平是否更容易控制，是否应用醛固酮受体拮抗剂等。

尽管不能得到准确的流行病学数据,但根据人口总数及高血压中心推算,顽固性高血压病发病率约占5%~30%。经治疗干预仍不能达标会加速靶器官损害,增加主要心血管事件风险。顽固性高血压的范围之前并没有被量化,但是临床试验显示,该病可能占有高血压患者的近30%。高龄和肥胖是顽固性高血压的2个高风险因素。随着人口的老龄化和日益肥胖,该病很可能会更加常见。而患有顽固性高血压的患者发生心血管疾病的风险很高,并且通常由于其他的健康状况问题,造成这些患者的降压治疗变得更加复杂。

综上所述,在现今改善生活方式联合多种药物方案之外,探索治疗顽固性高血压的新方法,是临床迫切所需的。RDN作为一种新方法治疗顽固性高血压患者,可达到持久降压效果。过去一年中,RDN这一新技术逐渐在许多国家的临床应用中接受,其降压机制为交感神经过度兴奋在维持血压高值中的作用。

## 2 肾交感神经过度激活在高血压中的作用

肾脏交感神经的节后纤维呈密集网路分布,节前神经轴突存在于胸、腰椎交感神经干,达脊柱前、脊柱旁交感神经节。肾交感节后神经纤维沿肾动脉进入肾门。此后分为小神经束,沿血管走行方向分布进入皮质、髓质区。肾交感神经活化,增加去甲肾上腺素生成,经神经末梢释放,导致肾血管收缩,肾素分泌增加,钠水潴留,降低肾血流量和肾小球滤过率(eGFR)等。

交感传入神经的胞体位于同侧脊神经背根神经节(T6~L4),上传信号从此处进入中枢神经系统的心血管中心。肾交感传入神经感受牵拉(机械刺激感受器)、肾缺血、缺氧或其他损伤(化学感受器)变化,刺激交感中枢,增加交感神经活性并导致血压升高。电刺激肾传入神经升高血压,导致肠系膜和肌肉血管收缩。相反的,在一些动物模型中,去肾交感传入神经可减弱上述效应,延缓或防止高血压进展。总之,传入传出神经纤维在调节全身血管阻力和血压控制方面有很大的作用。

交感神经活性增加是高血压发病机制中非常

重要的影响因素,也是各型高血压的共同特征,包括原发性高血压、白大衣高血压和隐匿性高血压。在妊娠高血压、某些继发性高血压和顽固性高血压中也存在上述特点。值得注意的是,交感神经系统过度激活涉及肾脏,同样增加高血压严重程度分级。

以上病理生理机制表明阻断肾交感神经可以治疗高血压,在20世纪,外科行内脏神经切除术是众多肾交感神经节切除术式之一,用其治疗高血压病患者与保守治疗相比是有效的,但随着有效抗高血压药物治疗的出现,这一侵袭性手术很快淡出了临床应用。而经导管肾交感神经射频消融治疗术治疗顽固性高血压,由于具有微创、康复时间短、无显著不良反应等特点,一系列临床试验旨在观察RDN治疗顽固性高血压的有效性,包括Symplicity HTN-1(延长随访观察)、Symplicity HTN-2,结果均已发表。

## 3 经导管肾交感神经射频消融治疗术治疗顽固性高血压临床研究证据

3.1 RDN的有效性 Symplicity HTN-1试验是首个在人体进行的、验证性研究。研究纳入50例顽固性高血压病患者(平均年龄 $58 \pm 9$ 岁),应用含利尿剂的3种或以上抗高血压药物,诊室坐位收缩压 $\geq 160$  mm Hg。平均基线诊室收缩压/舒张压值177/101 mm Hg,应用5.1种抗高血压药物。RDN术通过股动脉插入射频导管,双侧肾动脉消融后诊室血压在随访1、3、6、9和12个月时分别降低了14/10, 21/10, 22/11, 24/11和27/17 mm Hg。一部分患者(10例)检测出其肾脏去甲肾上腺素溢出降低了47%,表明肾交感神经消融有效。对153例患者长期随访,包括45例HTN-1患者和其他非随机化入选患者(平均年龄57岁,平均诊室血压176/98 mm Hg, 5.1种抗高血压药物),RDN术后1、3、6、12、18和24个月时诊室血压显著降低,分别为20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14和32/14 mm Hg。这些结果表明手术后降压效果可至少持续2年。

Symplicity HTN-2是一项多中心、前瞻性、随机临床试验,纳入顽固性高血压病患者,诊室血压160 mm Hg以上[或血压(BP) $\geq 150$  mm Hg

合并2型糖尿病患者]。入选患者随机分入试验组和对照组。试验组在保留原有治疗的同时行RDN术,对照组按原治疗方案6个月不改变。初级有效性评估是RDN术后6月患者收缩压改变。190例患者中的106例经检查符合试验要求,随机分入试验组( $n=52$ )或对照组( $n=54$ )。两组患者除了eGFR外,基线特征和抗高血压药物应用相似。RDN组诊室BP降低了32/12 mm Hg(基线178/96 mm Hg,  $P<0.0001$ ),对照组BP无变化。术后6个月组间血压差异为33/11 mm Hg(对照组:手术组;  $P<0.0001$ )。将药物方案纳入统计,则组间血压差异为31/11 mm Hg(对照组:手术组;  $P<0.0001$ )。2组中有部分患者行24小时动态血压监测( $n=20$ ),与上述结果相似,略有不同。RDN组术后6个月血压变化[-11/-7 mm Hg,收缩压(SBP)变化 $P=0.006$ ,舒张压(DBP)变化 $P=0.014$ ],对照组6个月血压变化-3/-1 mm Hg。组间家庭自测血压差值为22/12 mm Hg(对照组:手术组;  $P<0.0001$ )。按不同的达标标准,RDN组血压控制达标率分别为39%(SBP $<140$  mm Hg)和82%(SBP $<160$  mm Hg)。对照组对应达标率则分别为3%和24%。49例RDN术患者中有10例(20%)随访6月时药物较基线水平减少,51例对照组患者中仅3例(6%,  $P=0.04$ )减少药物。亚组分析全部数据,略掉增加药物所致的BP降低这一干扰,RDN组患者BP降低31/12 mm Hg( $P<0.0001$ )。

**3.2 经导管去肾交感神经术的安全性** 延长HTN-1试验中验证了经导管RDN术的长期安全性。共行RDN术153例,97%的患者(149例)无并发症。4例急性手术并发症中包括3例穿刺部位假性动脉瘤和1例肾动脉夹层,均无进一步加重。1例患者术后6个月行CT检查示消融术前单侧肾动脉开口处狭窄进展,行支架治疗,狭窄部位并非RDN术中消融部位(与手术无关)。

Symplicity HTN-2试验中,围术期并发症需要治疗者很少见,含1例股动脉假性动脉瘤,1例术后血压降低需要减少抗高血压药物用量,1例泌尿系感染,1例因感觉异常延迟出院,1例应用镇痛药治疗背痛。52例RDN术患者中有7例(13%)出

现手术中一过性心动过缓,其中有的需应用阿托品。

肾功能方面,6个月时肾血管造影发现1例可能进展的动脉粥样硬化斑块,不需治疗。随访1年时eGFR稳定,随访2年血肌酐水平或慢性肾脏病(CKD)分期进展。测定2组基线和6个月血肌酐、eGFR、胱抑素C评估肾功能未见改变。

#### 4 经导管去肾交感神经的局限和目前存在的问题

关于治疗的有效性:首先,HTN-1和HTN-2试验入选患者样本量都少,对于一项新技术而言,仅仅200~300例患者的临床观察远远不够,需要更大规模的多中心临床试验来评价其安全性和有效性。其二,试验都缺少严格的对照组(假手术组),这一问题在现进行的美国HTN-3试验和欧洲、加拿大组织的肾脏交感活性和高血压研究均有提及。第三,24小时动态血压监测能更加准确反应患者的血压情况及对治疗的反应性,目前的研究中24小时血压监测仅在一小部分(选择性)患者中完成,得到的降压幅度小于诊室和家庭血压测量值。因此,RDN术确切的降压效果,特别是对预后有很大作用的诊室血压,仍需进一步确定。第四,虽然,肾交感神经纤维可再生,值得注意的是,HTN-1延长观察试验随访24个月结果显示降压效果没有减退,表明在时间窗内未发生神经纤维功能性再生。RDN术降压效果的长期持久性在2012年美国心脏病学会(ACC)年会上也得到确认,更远期的血压维持需要进一步验证。最后,最重要的是RDN对远期心脑血管事件以及死亡的影响尚未得到证实,这些问题需要进一步研究评估。

另一个需要重视的问题是缺少可以预测RDN效果的术前标记指标(基线BP除外)。尽管理论上可以评估肾上腺素功能(纤维神经显像和组织去甲肾上腺素溢出),临床上没有适合的技术证实RDN术中成功消融肾交感神经。目前为止,RDN用来治疗顽固性高血压,其对于轻度高血压的效果未知。同样的,尚不知道是否可以预防心血管终点事件和降低死亡率。

#### 5 RDN的适应证

根据现有的临床研究资料,高血压患者行

RDN术入选标准为: 顽固性(难治性)高血压, 定义为诊室SBP $\geq$ 160 mm Hg (SBP $\geq$ 150 mm Hg 合并2型糖尿病), 足量应用3种或以上不同机制的抗高血压药物(含利尿剂), 或高血压病2~3级。

需要指出的是, 难治性高血压患者几乎长期恒定应用多种抗高血压药物, 很多患者称对某些降压药物不耐受, 这种不耐受可能与特定成分引起的不良反应有关, 但也不除外与患者精神因素或医患关系不和谐有关。这就是高血压专家一项有挑战性的任务, 识别真正的药物不耐受(如再次接触不耐受药物), 在RDN术前行肾动脉CT或MR造影得到准确的肾动脉解剖结构, 排除肾动脉狭窄等疾病。

下述排除标准也应严格执行以保证RDN术的安全性: 既往肾动脉介入治疗(球囊血管成形术或支架), 有肾动脉粥样硬化狭窄证据(狭窄 $>$ 50%), 多条肾动脉, 肾动脉主干直径小于4 mm或长度小于20 mm, eGFR $<$ 45 ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>)。患者一般状态稳定(RDN非急诊治疗), 近期心肌梗死、不稳定型心绞痛或3~6个月内脑血管病均为排除标准。

如果患者满足上述所有标准, 可进入研究。这一干预手术需由心脏介入医师或放射医师执行, 有处理潜在的并发症的经验, 如肾动脉夹层等。

## 6 展望

RDN术对其他以交感神经过度亢进为特征性疾病也有益处, 已有几项临床研究在进行中。在这些研究结果公布之前, 运用RDN治疗顽固性高血压应谨慎选择, 满足前述报道的纳入标准, 并在有经验的心脏中心及训练有素的介入医师中展开。现在有进一步实验研究利用不同技术达到去肾交感神经目的, 并获得可喜的进展, 如局部神经毒性药物、冷冻消融技术、超声引导下消融, 正进行的运用其他类型导管行消融治疗的临床试验(如篮式消融导管), 也取得了非常理想的治疗效果。

## 参考文献

- [1] Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH Position Paper: renal denervation-an interventional therapy of resistant hypertension[J]. J Hypertens, 2012, 30(5):837-841.

收稿日期: 2012-05-13

## • 信息窗 •

# 中华医学会第十五次全国神经病学学术会议通知

尊敬的神经内科同道:

由中华医学会、中华医学会神经病学分会主办的中华医学会第十五次全国神经病学学术会议将于2012年9月20~23日在广东广州召开。大会组委会诚挚地邀请全国各地的同道参加此次盛会。

一年一度的全国神经病学学术会议是中华医学会神经病学分会的重点学术活动, 也是展示我国神经病学领域最新研究成果、推动学科全面发展的一个重要平台。本次会议将围绕神经病学在脑血管病、神经介入、神经影像、癫痫、认知障碍、肌病和周围神经病、神经电生理、变性疾病、感染性疾病、脱髓鞘疾病、免疫性疾病、遗传代谢性疾病、神经康复、神经内科中的情感障碍、头痛、睡眠障碍以及相关神经系统疾病等各个方面的临床与基础医学的新进展进行广泛而深入的交流。会议将邀请国内外著名专家作专题报告和讲座, 并开展论文交流、壁报展示、分组讨论等形式多样、内容丰富的学术活动。参会者将获得国家I类医学继续教育学分。

目前大会的各项筹备工作正在紧张地进行。大会组委会诚挚地邀请您参加此次盛会并踊跃投寄学术论文, 为我国神经病学的发展作出贡献。大会截稿日期为2012年7月1日, 前期注册截止日期为2012年8月31日。请登录大会网站www.cmancn.org.cn进行投稿、注册, 随时了解大会最新进展。

期待在广州与您相会!

中华医学会神经病学分会 中华医学会学术会务部

2012年2月